

**Aus der Klinik für Kleintiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Leipzig**

Physostigmin in der Aufwachphase des Hundes nach zwei I-Methadon-Narkoseprotokollen

Eine Placebo-kontrollierte
randomisierte prospektive Blindstudie

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig**

**eingereicht von
Birte Hohenstein
aus Brandenburg an der Havel**

Leipzig, 2010

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. med. vet. Arwid Dauschies

Betreuer: 1. Prof. Dr. med. vet. Michaela Alef

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. vet. Michaela Alef

Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig

2. PD Dr. med. vet. Sabine P. Tacke

Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen

Tag der Verteidigung: 23. März 2010

Meinen Eltern Regina und Joachim Hohenstein

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT	4
2.1	Physostigmin	4
2.1.1	Geschichte	4
2.1.2	Chemische Struktur und Charakteristik	5
2.1.3	Anwendungsgebiete	5
2.1.4	Wirkungen und Pharmakodynamik	6
2.1.5	Pharmakokinetik	8
2.1.6	Neben- und Wechselwirkungen	9
2.1.7	Kontraindikation	11
2.2	Das Zentral Anticholinergische Syndrom	12
2.2.1	Definition	12
2.2.2	Symptome	12
2.2.3	Vorkommen	13
2.2.4	Ursachen	13
2.2.5	Differentialdiagnosen	14
2.2.6	Therapie	15
2.2.7	Prophylaxe und Prognose	15
2.2.8	Das Zentral Anticholinergische Syndrom beim Hund	15
2.3	Die Aufwachphase der Anästhesie	16
2.3.1	Die physiologische Aufwachphase	16
2.3.2	Die abnormale Aufwachphase	17
2.3.2.1	Krämpfe und Exzitationen	17
2.3.2.2	Fehlende Spontanatmung und Atemstillstand	18
2.3.2.3	Langanhaltender Nachschlaf und postanästhetische Bewusstseinsstörungen	18
2.3.2.4	Das vorschnelle Erwachen	19
2.3.2.5	Störungen der Thermoregulation	19
2.3.2.6	Metabolische Störungen und Organdysfunktionen	19
2.3.3	Beurteilung der Aufwachphase	20

2.4	Wirkung ausgewählter Anästhetika	22
2.4.1	Diazepam	22
2.4.2	Acepromazin	22
2.4.3	Levomethadon	23
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	24
3.1	Patienten, Material und Methodik	24
3.1.1	Patienten	24
3.1.2	Untersuchungsgruppen	26
3.1.3	Randomisierung	27
3.1.4	Untersuchungsablauf	27
3.1.5	Untersuchte Parameter und Messmethoden	29
3.1.5.1	Herz-Kreislauf-Funktionen	29
3.1.5.2	Atmungsapparat	30
3.1.5.3	Schleimhautfarbe und kapilläre Rückfüllungszeit	30
3.1.5.4	Innere Körpertemperatur	30
3.1.5.5	Sedationsgrad	30
3.1.5.6	Schmerzgrad	32
3.1.5.7	Einschlaf- und Aufwachverhalten	34
3.1.5.8	Blutuntersuchungen	34
3.1.6	Nebenwirkungen	36
3.1.7	Statistische Auswertung	36
4	ERGEBNISSE	38
4.1	Biographische Daten	38
4.1.1	Alter	38
4.1.2	Geschlecht	38
4.1.3	Körpermasse	38
4.1.4	Rasse	39
4.1.5	Art der Untersuchung und Operation	39
4.1.6	Anästhesie- und Operationszeit	39
4.1.7	Lokal- und Regionalanästhesien, Schmerzmittelapplikation	40
4.1.8	Einsatz von Anticholinergika	41
4.1.9	Einsatz von Inhalationsanästhetika und Injektionsanästhetika	41

4.2	Vitalparameter	41
4.2.1	Herzfrequenz, -rhythmus und Pulsqualität	41
4.2.2	Systolischer und diastolischer Blutdruck	44
4.2.3	Atemfrequenz	47
4.2.4	Schleimhautfarbe und kapilläre Rückfüllungszeit	49
4.2.5	Innere Körpertemperatur	49
4.3	Sedationsgrad	51
4.4	Schmerzgrad	54
4.5	Vergleich des Einschlaf- und Aufwachverhaltens	56
4.6	Laboruntersuchungen	57
4.6.1	Analyse der Blutgase und des Säure-Basen-Status	57
4.6.1.1	pH-Wert	57
4.6.1.2	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck	59
4.6.1.3	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck	62
4.6.1.4	Arterielle Sauerstoffsättigung	63
4.6.1.5	Standardbikarbonatkonzentration	63
4.6.1.6	Aktueller Basenüberschuss	64
4.6.2	Hämatologische Untersuchung	64
4.6.3	Klinisch-chemische Untersuchungen	67
4.7	Nebenwirkungen	71
5	DISKUSSION	73
5.1	Methodik	73
5.1.1	Untersuchte Tiere	73
5.1.2	Untersuchte Parameter und Messmethoden	74
5.1.2.1	Vitalparameter	74
5.1.2.2	Laboruntersuchungen	766
5.1.2.3	Sedations- und Analgesiescore, Einschlaf- und Aufwachverhalten	77
5.1.3	Untersuchungsgruppen, Anästhesieprotokolle und Physostigmin-Dosierung	78
5.1.4	Datenerfassung, Statistik und graphischen Darstellung	79

5.2	Diskussion der Ergebnisse	79
5.2.1	Sedation	79
5.2.2	Analgesie	81
5.2.3	Aufwachverhalten	822
5.2.4	Vitalparameter	83
5.2.4.1	Herz-Kreislauffunktionen	83
5.2.4.2	Atmungsapparat	85
5.2.4.3	Schleimhautfarbe	86
5.2.4.4	Innere Körpertemperatur	86
5.2.5	Laboruntersuchungen	86
5.2.6	Nebenwirkungen	90
5.3	Klinische Schlussfolgerungen	91
5.4	Praxisrelevanz	92
6	ZUSAMMENFASSUNG	93
7	SUMMARY	95
8	LITERATURVERZEICHNIS	98
9	ANHANG	119
9.1	Verzeichnis der Tabellen	119
9.2	Tabellen	122
9.3	Verzeichnis der Abbildungen	167
9.4	Anhang der Abbildungen	168

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A.	Arterie	RBC	Erythrozytenkonzentration
ABE	Aktueller Basenüberschuss	SD	Standardabweichung
ALA	Acepromazin-Levomethadon-Gruppe	S _a O ₂	Arterieller Sauerstoffsättigung
ALT	Alanin-Amino-Transferase	SBC	Standardbikarbonat
Alb	Albuminkonzentration	syst.	Systolisch
AP	Alkalische Phosphatase	TP	Gesamteiweißkonzentration
art.	arteriell	Urea	Harnstoffkonzentration
CL ⁻	Chloridionenkonzentration	V.	Vene
Ca ²⁺	Kalziumionenkonzentration	ven.	venös
Crea	Kreatininkonzentration	WBC	Leukozytenkonzentration
dia.	diastolisch	\bar{x}	Mittelwert
DLA	Diazepam-Levomethadon-Gruppe	ZAS	Zentral anticholinergisches Syndrom
Glob	Globulinkonzentration		
Glu	Glukosekonzentration		
Hb	Hämoglobin-Konzentration		
Hkt	Hämatokrit		
i. v.	intravenös		
K ⁺	Kaliumionenkonzentration		
KM	Körpermasse		
Max	Maximum		
Mg ²⁺	Magnesiumionenkonzentration		
Min	Minimum		
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule		
MW	Arithmetisches Mittel		
Na ⁺	Natriumionenkonzentration		
p	Irrtumswahrscheinlichkeit		
p _a CO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck		
PLT	Blutplättchenkonzentration		
p _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck		
P ₂₅	25 %-Perzentil		
P ₇₅	75 %-Perzentil	*	Markiert einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert ≤ 0,05

1 Einleitung und Fragestellung

Die Einleitungs- und die Aufwachphase der Narkose stellen bei Mensch und Tier eine besondere Herausforderung für den Anästhesisten dar. Während Störungen in der Einleitung oftmals durch Vertiefung der Narkose überbrückt werden können, wird dies jedoch um ein möglichst rasches Aufwachen der Patienten zu ermöglichen in der Aufwachphase nicht angestrebt.

Eine Vielzahl auch in der Veterinärnarkose bedeutsame Störungen können die Aufwachphase begleiten. Neben Exzitationszuständen unterschiedlicher Schweregrade spielen auch Störungen der Ansprechbarkeit (Vigilanz) eine entscheidende Rolle. Letztere können als verlängerte Aufwachphase mit erschwertem Übergang zur Spontanatmung oder auch als Zustände von Somnolenz bis hin zum Koma auftreten (LONGO 1966, RUPREHT et al. 1981). Die verlängerte Aufwach- oder Nachschlafphase wird oftmals mit einem Medikamentenüberhang gleichgesetzt. Dieser wird jedoch aufgrund der Anwendung kurzwirksamer Inhalations- und Injektionsanästhetika und den dadurch bedingten gut steuerbaren Narkoseprotokollen eher selten beobachtet. Die Behandlung des Medikamentenüberhanges erfolgt durch Antagonisierung der verwendeten Anästhetika oder aber der Wirkungsverlust der Anästhetika wird abgewartet.

Exzitationszustände können eine Gefahr für den Operationserfolg und den Patienten selbst darstellen. Nahtdehiszenzen, Nachblutungen oder sogar Zusammenbrüche frisch operierter Frakturen werden genauso beobachtet wie Hautverletzungen, Zahnfrakturen oder das Herausreißen von Drainagen (SAUNDERS 2002). Daneben besteht bei kreislauf- und stoffwechselinsuffizienten Patienten die Gefahr einer Verschlechterung, ja sogar Entgleisung bereits bestehender Störungen. So können starke Exzitationszustände bei vorgeschädigten Patienten mit der Entwicklung eines Sauerstoffdefizites einhergehen (PADDLEFORD 1992). Dies bedingt die Umstellung des Metabolismus auf anaerobe Stoffwechselvorgänge (Bildung von Laktat, Glykolyse) und den Verbrauch körpereigener Sauerstoff- und Energiereserven mit dem Endergebnis einer Sauerstoffschuld. SAUNDERS (2002) beschrieb, dass die metabolische Stoffwechselrate und der Sauerstoffverbrauch im Zusammenhang mit Exzitationen um bis zu 400 % ansteigen können. BRODBELT et al. (2006) beschreiben, dass 50 % der anästhesiebedingten Todesfälle in der Aufwachphase auftreten.

Bei einer verlängerten Aufwachphase ist eine Antagonisierung der Anästhesie dann möglich, wenn Opiode, Benzodiazepine oder α_2 -Adrenorezeptoragonisten verwendet wurden, da für diese Substanzklassen mit dem Naloxon (Opiode), dem Flumazenil beziehungsweise Sarmazenil (Benzodiazepine) und dem Atipamezol (α_2 -Agonisten) vollständige Antagonisten zur Verfügung stehen. Andere Sedativa und Anästhetika lassen sich nicht antagonisieren.

Leider wird nicht selten im Zusammenhang mit der Antagonisierung ein schlagartiges Aufwachen mit Hochschnellen der Tiere beobachtet und damit wiederum verbunden eine Gefährdung für den Patienten und den Operationserfolg. Außerdem werden in Verbindung mit der Aufhebung der Anästhetika-Wirkung (Atipamizol, Naloxon) häufig tachykarde Herzrhythmen beobachtet, die Herz und Kreislauf besonders bei vorgeschädigten Patienten belasten können (FREY und LÖSCHER 1996, ALEF 2002). Ein weiteres Problem stellt bei der Antagonisierung der Opiode (μ -Rezeptoragonisten) und der α_2 -Agonisten die Aufhebung der analgetischen Wirkung dar.

Unruhezustände werden beim Hund durch relativ stark wirkende Sedativa/Neuroleptika (Acepromazin) oder Narkotika (Propofol oder Barbiturate) behoben. Dadurch wird jedoch die Aufwachphase in manchen Fällen nicht unerheblich verlängert, was dem Ziel einer zeitlich gut steuerbaren Anästhesie entgegensteht.

Neben verschiedenen metabolischen und neuronalen Störungen wurde beim Menschen bereits 1966 ein durch eine Vielzahl von Anästhetika ausgelöster Acetylcholin-Mangel im Gehirn als Ursache von Störungen der Aufwachphase identifiziert. LONGO (1966) führte für diese medikamentös bedingte Psychose¹ den Begriff des Zentral Anticholinergischen Syndroms (ZAS) ein. Dieses Syndrom erklärt einen Teil der beim Menschen beschriebenen Aufwachstörungen (sowohl Unruhezustände als auch komatöse Zustände) und ist gut mit Physostigmin zu behandeln.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit dem Ziel der Anwendung von Physostigmin als Antagonist von Atropin und dessen anticholinergen Wirkungen an Hunden, Katzen und verschiedenen anderen Tieren (LONGO 1966, NAGY und DESCI 1977, SCHNEIDER et al. 1982, KOBAYASHI et al. 1985) wurden bis in die 1980er Jahre durchgeführt. Jedoch findet man Berichte und klinische Studien zu Störungen der Aufwachphase beim Hund und eine Verbindung mit dem Zentral Anticholinergischen Syndrom bisher nicht.

Ausgehend von den Erkenntnissen und Erfahrungen der Humanmedizin sollen in der vorliegenden Studie folgende Untersuchungen durchgeführt und Fragen beantwortet werden:

- (1) Ist Physostigmin in der Lage, die Aufwachphase des Hundes bei zwei häufig verwendeten Narkoseregimen zu verkürzen?
- (2) Können Aufwachstörungen durch Physostigmin als unspezifischen Antagonisten abgemildert oder beseitigt werden?

¹ Allgemein gebraucht zur Kennzeichnung des emotionalen Zustandes von Individuen unter extremen äußeren Bedingungen; Geisteserkrankung als vielgestaltige schwere Störung bei nachgewiesenen Hirnerkrankungen und körperlichen Allgemeinerkrankungen sowie Intoxikationen (WIESNER E, RIBBECK R. *Lexikon der Veterinärmedizin* 2000)

- (3) Können Vigilanzstörungen in der Aufwachphase des Hundes dem Zentral Anticholinergischen Syndrom zugrunde gelegt werden.
- (4) Welche Effekte hat Physostigmin auf die Atem- und Kreislauffunktion?
- (5) Welche anderen erwünschten und unerwünschten Wirkungen können beobachtet werden?

2 Literaturübersicht

2.1 Physostigmin

2.1.1 Geschichte²

Erste Berichte über die Anwendung des Samens der afrikanischen Calabar-Bohne erfolgten 1846 durch DANIELL. Zur damaligen Zeit wurde es bei westafrikanischen Stämmen als sog. Gottesprüfungs-, Pfeilgift sowie als Medikament zur Behandlung von Magen-Darm-Beschwerden, bei Gelenkerkrankungen sowie bei Lausbefall eingesetzt. Der Arzt R. CHRISTISON war es 1855, der eine kardiovaskuläre sowie körperliche Schwäche nach Einnahme einer Emulsion aus dem Samen nachwies.

BALFOUR beschrieb die Pflanze aus botanischer Perspektive und benannte sie schließlich als *Physostigma venenosum* (balfour 1861). Christisons Schüler R. FRASER (1863) konnte Wirkungen auf Herz und Puls, Zentralnervensystem, Darm, Drüsen und Pupillen feststellen. FRASER beschrieb erstmals die möglichen fatalen Nebenwirkungen: Asphyxie durch Lungenversagen und Herzstillstand als Versagen der Pumpleistung mit Todesfolge. Er stellte ebenfalls fest, dass Atropin den Tod bei Vergiftungen mit Physostigmin zu verhindern vermag. Die Wirkungen am Auge wurden erstmals 1863 von ROBERTSEN beschrieben. 1877 wies LAQUEUER nach, dass die Substanz den Augeninnendruck vermindern kann.

Der Hauptwirkstoff (Physostigmin) konnte bereits 1864 durch JOBST und HESSE isoliert und die kristalline Struktur durch VEE und LeVEN im Folgejahr identifiziert werden. 1900 beobachtete PAL, dass Physostigmin die Curare-bedingte Zwerchfelllähmung bei Hunden aufheben kann. LOEWI berichtete 1921 vom „Vagusstoff“ Acetylcholin, dessen enzymatischer Hemmstoff Physostigmin ist. Vielfältige Untersuchungen fanden in den folgenden Jahren und Jahrzehnten statt. Insbesondere spielte das Physostigmin eine wichtige Rolle bei der Entschlüsselung der Übertragung der nervalen Reize im zentralen und peripheren Nervensystem, so besonders bei der Erforschung der physiologischen und pathologischen Funktionen an der Synapse (STARKE 1992).

Erste Indikationen zum therapeutischen Einsatz des Physostigmins waren die Behandlung des Glaukoms und der Myasthenia gravis (entdeckt durch M. WALKER 1934). Später wurde der Einsatz bei Vergiftungen durch Atropin und andere Anticholinergika (KLEINWÄCHTER

² Weiteres zur Geschichte des Physostigmins in SOCHER MM. *Physostigmin als Antidot* [Dissertation med.]. München: Technische Univ. München; 2004. 5-7.

1864) sowie beim so genannten zentral anticholinergen Syndrom (LONGO 1966) beschrieben.

2.1.2 Chemische Struktur und Charakteristik

In den Anfängen der Anwendung des Physostigmins wurde es als Alkaloid aus der Calabar-Bohne (SOMANI und DUBE 1989, LÖSCHER 2003) extrahiert. Seit den 20-iger Jahren des letzten Jahrhunderts wird es künstlich hergestellt. Als Synonym besonders im angloamerikanischen Sprachgebrauch findet man den Begriff „Eserin“.

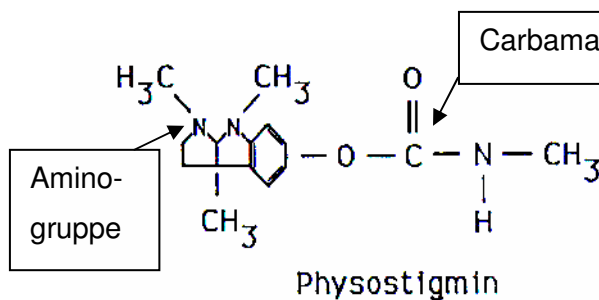


Abb. 1: Strukturformel des Physostigmins
(OSMERS und SCHMIDT 1997)

Hervorgehoben durch Pfeile sind die für die Funktion essentiellen Anteile des Moleküls:

- Carbamatgruppe: Verbindung zur Acetylcholinesterase
- Aminogruppe: Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke

Aufgrund der Instabilität des reinen Physostigmins bei Raumtemperatur wurden die deutlich stabileren Derivate Physostigminsalicylat und –sulfat entwickelt. In Deutschland befindet sich derzeit nur Physostigminsalicylat³ im Handel. Als nadelförmiges Kristall ist es zu unterschiedlichen Temperaturbedingungen in Wasser und Alkohol löslich (O'NEIL 2002). Für die Lagerung ist zu beachten, dass sich das Salicylat bei Kontakt mit Licht, Luft und Hitze leicht rötlich verfärbt und wirkungslos wird.

Von Bedeutung für die Wirksamkeit sind sowohl die Carbamat-, als auch die Aminogruppe. Während erstere die Verbindung zur Acetylcholinesterase herstellt, ermöglicht die unpolare Aminogruppe den Übertritt über die Bluthirnschranke. Dies bedingt die zentrale Wirkung des Physostigmins und die rein periphere Wirkung des Neostigmins (polare Aminogruppe).

2.1.3 Anwendungsgebiete

Die bereits 1877 beschriebene Senkung des Augeninnendrucks durch Physostigmin (LA-QUERER 1877) machte man sich lange Zeit in der Ophthalmologie zur Glaukom-Therapie zunutze. Heute wird jedoch nebenwirkungsärmeren Mitteln der Vorzug gegeben.

³ Anticholium® 0, 4 mg/ml Fa. Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein

Systemisch wird Physostigmin in der Humanmedizin als Antidot bei Vergiftungen und Überdosierungen der Parasympatholytika Atropin und Scopolamin eingesetzt (KLEINWÄCHTER 1864, LONGO 1966). Daneben findet es Anwendung bei Intoxikationen mit Arzneimitteln mit anticholinergem Wirkungskomponente wie Amphetamine, trizyklischen Antidepressiva (DUVOISIN und KATZ 1968, RUMACK 1973, BREIVIK 1975), Phenothiazin (RIEGLER und NEUMARK 1982), Benzodiazepine (BREIVIK 1975, NAGY und DECSI 1997), Gammahydroxybuttersäure (HENDERSON und HOLMES 1976), Antihistaminika, Phytotoxine (Engelstrome Datura stramonium, Pilzgift Amanita muscaria, verschiedene Solanaceae und Leguminosen BREIVIK 1975).

In zunehmendem Maße wird Physostigmin auch in der Humananästhesiologie und –intensivmedizin zur Unterbindung zentral anticholinergem Symptome und wegen seiner zentral stimulierenden Wirkung auch zur Verkürzung von Narkosen eingesetzt (LÖSCHER 1996).

Auch beim Hund findet es Anwendung bei der Behandlung von Vergiftungen mit Atropin sowie Antihistaminika, Antidepressiva und Neuroleptika (LÖSCHER 2003). Weiterhin sind erste Erfahrungen beim Einsatz bei schweren Vergiftungszeichen mit Ivermectin bekannt (TRANQUILLI et al. 1987, HADRICK et al. 1995, GFELLER und MESSIONNIER 1998, NELSON et al. 2003). GFELLER und MESSIONNIER (1998) raten zum Einsatz auch bei Botulismus, Vergiftungen mit Jasmin, Teufelsapfel, Delphinium sowie anderen Nachtschattengewächsen bei Hunden.

2.1.4 Wirkungen und Pharmakodynamik

Physostigmin greift als indirekt wirkendes Parasympathomimetikum auf Ebene der Synapse in die neuronale Verschaltung ein. Durch seine chemische Struktur ist Physostigmin in der Lage an die anionische Bindungsstelle der Acetylcholinesterase anzudocken. Die hier befindliche Serin-Aminosäure wird verestert. Damit ist der Rezeptor am Enzym für Acetylcholin blockiert. Die Wirkung ist reversibel. Physostigmin wird ähnlich dem Acetylcholin von der neuronalen Acetylcholinesterase hydrolytisch gespalten, jedoch weitaus langsamer als durch die plasmatische Pseudoesterase [Butyrylcholinesterase] (ADAMS 2001).

Die Wirkungen des Physostigmins ergeben sich aus der unterschiedlichen Affinität zu entweder Nikotin- (n-Cholinorezeptoren) oder Muskarinrezeptoren (m-Cholinorezeptoren). So kommt es am Auge infolge der Kontraktion des M. sphincter pupillae (Miosis) und der Ziliarmuskulatur (Blockade des Akkomodationsreflexes) zur Erniedrigung des intraokulären Druckes (TAYLOR 2001, ADAMS 2001). Auch ist eine lokale Hyperämie der Konjunktiva möglich (TAYLOR 2001).

Im Herz-Kreislauf-System verursacht Physostigmin in höheren Dosen negativ inotrope Zustände sowie Vasodilatation und folgend Blutdruckabfall, Bradykardien und Arrhythmien (A-

DAMS 2001). Beim Hund scheinen bereits geringe Dosen negativ inotrop zu wirken und höhere Dosen sogar negativ chrono-, dromo- und inotrop (KOBAYASHI et al. 1985). Es werden jedoch auch Tachykardien im Zusammenhang mit der Gabe von Physostigmin beobachtet. Diese sind durch eine cholinerg-sympathomimetische Verschaltung bedingt.

Im Magen-Darm-Trakt wird die Motilität und Peristaltik durch Erhöhung der Kontraktionskraft und -frequenz der glatten Muskulatur gesteigert (BOOTH und Mc DONALD 1988, ADAMS 2001). Im Atmungsapparat kommt es zur Bronchokonstriktion sowie zu vermehrter Bronchialsekretion (ADAMS 2001).

Im Harn- und Geschlechtsapparat erfolgen durch Stimulation der glatten Muskulatur Miktion sowie Uteruskontraktionen bis zum Abort (ADAMS 2001). Normalerweise kommt es an allen Drüsenepithelien unter Physostigmin-Einfluss zur Sekretion, jedoch in höheren Dosen kann auch eine sekretorische Ruhephase bewirkt werden (TAYLOR 2001).

An der Skelettmuskulatur kommt es zu Kontraktionen, die bei hoher Dosis zum Depolarisationsblock und somit zur Paralyse führen können (TAYLOR 2001). Folgen können die Lähmung der Atmung und der Tod sein.

Aufgrund seiner stark lipophilen Eigenschaften überwindet Physostigmin die Blut-Hirnschranke. Damit kann seine Wirkung an der neuronalen Acetylcholinesterase entfaltet werden. Während niedrige Dosen wie oben beschrieben zentral anregend wirken und kaum negative Effekte beobachtet werden, lösen hohe Dosen nach erster Stimulation später die Depression des Zentralnervensystems aus. Es werden unter anderem auch Krampfanfälle beobachtet.

WEINSTOCK et al. (1980) konnten zeigen, dass Physostigmin sowohl den durch Morphin induzierten Bewusstseinsverlust als auch die Atemdepression aufheben kann. Der Wirkort scheint im Bereich des Hirnstamms zu liegen. Das Atemzentrum der *Formatio reticularis* ist reich an cholinergen Bahnen, die durch Physostigmin beeinflusst werden können. Auch MATTIO et al. (1986) konnten nachweisen, dass die Aktivität der Acetylcholinesterase nach Physostigmingabe in Plasma und Cortex reduziert ist, während sie im Liquor cerebrospinalis ansteigt.

Die Einflüsse auf das Schmerzempfinden sind bis heute nicht umfassend geklärt. Cholinerge Verschaltungen sind an Schmerzreaktionen beteiligt (PEDIGO et al. 1975, VAN DELFT et al. 1988, RUPREHT 1991). Dadurch können neurogene Schmerzen mit Physostigmin behandelt (HARTVIG et al. 1989) und postoperative Schmerzen gelindert werden. So fanden FRODMARK und WRAMNER bereits 1945 eine Erhöhung der Schmerzschwelle und eine gute Analgesie nach Verabreichung von Physostigmin. Man vermutet, dass dies durch eine Verschaltung mit dem serotoninergen System in Gehirn und Rückenmark vermittelt wird. Eine besondere Rolle scheinen auch Abbauprodukte des Physostigmins für die analgetische

Wirkung zu spielen. So konnten FÜRST et al. (1982) Interaktionen des Metaboliten Eserolin mit Opiatrezeptoren nachweisen.

Physostigmin ist ebenfalls in der Lage in die Funktionen des Bewusstseins, der Vigilanz, dem Wach-Schlaf-Zyklus und in Gedächtnisleistungen auf Ebene der cholinergen Bahnen einzugreifen (LONGO 1966, KRNJEVIC 1967, RATHGEBER et al. 1992).

Für den Hund wird zur Behandlung einer Atropinvergiftung eine Dosierung von 0,02 mg/kg KM angegeben, die Applikation soll langsam intravenös erfolgen (PLUMB 2002). Diese Dosis ist bis zum Verschwinden der Symptome beziehungsweise dem ersten Auftreten cholinergischer Symptome alle 10 Minuten zu wiederholen. Treten Anzeichen einer Überdosierung wie Bronchokonstriktion, Bradykardie und Anfälle durch Physostigmingabe auf, so können diese mit einer niedrigeren Atropindosis gestoppt werden.

Bei Vergiftungen mit Parasympatholytika oder Anticholinergika (Antihistaminika, Antidepressiva und Neuroleptika) werden für den Hund Dosierungen um 0,05 mg/kg angegeben (LÖSCHER 2003). Bei der Ivermectin-Intoxikation werden Dosen von 0,04 mg/kg alle 12 Stunden verabreicht (NELSON et al. 2003). Zur lokalen Glaukombehandlung wird ein Tropfen einer 0,5-1% Lösung dreimal täglich ins Auge geträufelt (ADAMS 2001, LÖSCHER 2003).

In der Humanmedizin sind die Dosierungsangaben sehr unterschiedlich. Als therapeutische Dosis zur Bekämpfung des zentral anticholinergen Syndroms werden in der Regel 0,03-0,04 mg/kg KM verabreicht (RUPREHT und DWORACEK 1989). Wobei je nach Schweregrad auch Dosierungsangaben zwischen 0,01 (WIKLUND 1986) und 0,1 mg/kg KM (KAT-SANOULAS et al. 1999) beschrieben werden. In der Regel werden die höheren Dosierungen eher in titrierender Form in kleinen Schritten injiziert. Erwachsenen werden initial 2,0 mg langsam intravenös (nicht mehr als 1 mg/Minute) oder intramuskulär und bis zu 4 mg alle 20 Minuten verabreicht (Dosierungsanweisung der ROTEN LISTE®). Der Hersteller empfiehlt die langsame Gabe als Infusion in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung über 10 Minuten (Produktinformation Anticholium® Fa. Köhler Chemie).

2.1.5 Pharmakokinetik

Nach oraler und parenteraler Verabreichung wird Physostigmin rasch aufgenommen und im Körper verteilt (SOMANI und KHALIQUE 1986, TAYLOR 2001). Die Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung wird mit circa 25 % angegeben (HARTVIG et al. 1986). Schließlich reichert es sich in der Leber an, um dort teilweise metabolisiert zu werden.

Nach GIACOBINI et al. (1987) tritt nach Applikation von 0,1 mg/kg KM Physostigmin nach zwei Minuten eine maximale Hemmung der Cholinesterase (um 78 %) ein. Nach 45 Minuten ist die Aktivität noch um bis zu 60 % vermindert. Die maximale Plasmakonzentration nach

intravenöser Gabe von 0,1 mg/kg KM liegt in Untersuchungen durch GIACOBINI et al. (1987) bei 124 ng/ml. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 30,74 \pm 17,12 Minuten für den Hund (für den Mensch im Mittel 21,7 Minuten). HARTVIG et al. (1986) konnten ebenfalls zeigen, dass nach Applikation einer Gesamtdosis von 1 mg bei einem Menschen der antisedative Effekt des Physostigmins etwa 30 bis 60 Minuten anhält. Die Halbwertszeit des Physostigmin-Acetylcholinesterase-Komplexes beträgt ein bis zwei Stunden (HARTVIG et al. 1986). Das Verteilungsvolumen für den Hund liegt bei 1832 ml/kg KM (GIACOBINI et al. 1987) und beim Mensch bei 664 ml/kg KM (HARTVIG et al. 1986, GIACOBINI et al. 1987). Die Clearance erfolgt beim Hund zu 41,23 ml/min/kg und beim Mensch 22,02 ml/min/kg (GIACOBINI et al. 1987; HARTVIG et al. 1986).

Aussagen zum Wirkungseintritt sind für die Human- und auch Tiermedizin recht vielfältig und konträr. So liegen sie beim Menschen zwischen 30 Sekunden und 30 Minuten (HARTVIG et al. 1986). Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt nach HARTVIG et al. (1986) beim Menschen bei 2,3 bis 22 Minuten. DENNHARDT (1985) gibt etwas abweichende Angaben zum Wirkungseintritt an. Er beschreibt den Wirkungseintritt nach 0,5 bis 5 Minuten in der postoperativen Phase, bei Intensivpatienten mit vielfältiger anticholinerg wirkender Medikation unter Umständen erst nach 15 Minuten.

Die Wirkdauer wird von BERNARDS (1973) und BIDWAI et al. (1976) mit 1 bis 3 Stunden angegeben. Beim Hund wird die Wirkdauer nach systemischer Anwendung als kurz eingestuft (LÖSCHER 2003). Lokal am Auge angewandt, tritt die Wirkung nach einer Stunde ein und dauert jedoch 12 bis 24 Stunden an (ADAMS 2001).

Im Körper wird der größte Teil durch hydrolytische Spaltung der Plasmaesterase (Pseudo-cholinesterase oder auch Butyrylcholinesterase) im Blut metabolisiert. Nur geringe Mengen werden nicht enzymatisch abgebaut. Im Gehirn erfolgt die Metabolisierung verhältnismäßig langsam (SOMANI und KHALIQUE 1986). GIACOBINI et al. konnten 1987 den Abbau zu Eserolin und zwei weitere Metaboliten (M_1 , M_2) für den Hund nachweisen. Während der Hauptmetabolit M_1 in größeren Mengen im Plasma nachweisbar ist, ist dies für M_2 und Eserolin nicht der Fall (SOMANI und KHALIQUE 1986, SOMANI und DUBE 1989). Die Exkretion findet in glukuronidierter und sulfatierter Form über die Nieren statt (SCHNECK 1988, TEMPEL 1989). Nur ein geringer Teil wird nicht metabolisiert über die Niere ausgeschieden (GIACOBINI et al. 1987, TAYLOR 2001).

2.1.6 Neben- und Wechselwirkungen

Grundsätzlich muss zwischen zentralen und peripheren Nebenwirkungen unterschieden werden. Aufgrund seiner spezifischen Pharmakokinetik und der hohen Affinität zum zentra-

len Nervensystem treten periphere Nebenwirkungen in der Regel erst nach hoher Dosis, beziehungsweise Überdosierung oder zu schneller Injektion auf (SCHNECK et al. 1989)

Beim Menschen werden insbesondere kardiale Wirkungen wie Bradykardie und Blutdruckabfall beschrieben (GRANACHER und BALDESSARINI 1975,1976). Erhebliche Atemprobleme treten infolge erhöhter Schleimproduktion in den Bronchien sowie durch bronchiale Spasmen auf. Starke Überdosierungen können zu einer Atemlähmung führen (GRANACHER und BALDESSARINI 1975).

Durch Beeinflussung der glatten Muskulatur der Eingeweide ist eine Erhöhung der Darmmotilität bis hin zum Spasmus möglich. Folgen sind Speichelfluss, Nausea, Vomitus und Magen-Darm-Krämpfe (nach FRASER 1863). Eine erhöhte Blasenmotilität kann Miktion und Inkontinenz bedingen. Eine Erhöhung der Schleimproduktion tritt im Magen-Darm-Trakt auf. Auch sind Dysphonien beim Menschen beobachtet worden.

Häufig beobachtete okuläre Nebenwirkungen sind eine starke Miosis, gesteigerter Tränenfluss sowie Akkomodationsstörungen. In sehr seltenen Fällen kann nach lokaler Anwendung eine Netzhautablösung auftreten. Ein vermehrtes Wärmegefühl und Hautrötungen spielen nur beim Menschen eine Rolle zu spielen.

Zentrale Nebenwirkungen stehen bei routinemäßiger Anwendung aufgrund der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke sowie des vielfältigen Einflusses im zentral cholinergen System im Vordergrund. Über zentrale Neurone kann es zu einer peripheren Adrenalinfreisetzung kommen, was wiederum reflektorisch eine Tachykardie bedingt. Diese überlagert in der Regel die periphere vagale Stimulation durch das Physostigmin (RUPREHT und DWORACEK 1976, BREZENOFF und GIULIANO 1982). Es wurden beim Menschen bei sehr hohen Dosen tonisch-klonische Krämpfe, Lähmungen und komatöse Zustände beobachtet.

Prinzipiell sind in ähnlichem Maße derartige Nebenwirkungen auch für den Hund zu erwarten und beschrieben worden (SOMANI und DUBE 1989, LÖSCHER 2003). Laut LÖSCHER (2003) sind neben zahlreichen peripheren Nebenwirkungen auch zentrale Wirkungen möglich. Die zentrale Stimulation der Cholinrezeptoren kann zu Krämpfen führen (LÖSCHER 2003), aber auch eine zentrale Depression herbeiführen (siehe Mensch). Als häufige Komplikation können beim Hund Schwäche der Skelettmuskulatur, kardiale Depression (Bradykardie, Blutdruckabfall); Magen-Darm-Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, kolikartige Bauchschmerzen, Durchfall; Beeinträchtigung der Atmung mit Dyspnoe (Bronchokonstriktion, Sekretionssteigerung) bis hin zur häufig tödlichen zentralen Atemlähmung beobachtet werden.

Zu bedenken ist die enge therapeutische Breite des Medikamentes. HARA entdeckte 1992, dass bei Katzen eine Dosis um 0,15 mg/kg KM bereits einen Atemstillstand auslösen kann.

Zur Behandlung einer Überdosierung von Physostigmin wird Atropin verwendet (ADAMS 2001, LÖSCHER 2003). Es kann sowohl periphere als auch zentrale Nebenwirkungen bekämpfen, im Gegensatz zum Glycopyrrolat welches nicht in das zentrale Nervensystem übertreten kann und damit nur peripher angreift.

2.1.7 Kontraindikation

Gegenanzeigen ergeben sich aus der Wirkung auf die glatte Muskulatur der verschiedenen Organsysteme. Im Atmungsapparat ist dies wegen der Förderung von Bronchialspasmen das Asthma bronchiale. Wegen der Steigerung von Tonus und Kontraktilität des Magen-Darmtraktes sind der Obstuktionsileus sowie Stenosen oder Spasmen Kontraindikationen, ebenso Obstruktionen der galle- und harnableitenden Wege (FREY und LÖSCHER 1996).

Aufgrund der Steigerung der Kontraktion der Gefäßwandmuskulatur stellen auch verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzerkrankung) wichtige Kontraindikationen dar. Generell ist das Mittel bei Patienten mit erhöhtem Vagotonus nicht angezeigt.

Physostigmin sollte bei Patienten mit frischem geschlossenem Schädel-Hirn-Trauma unbedingt vermieden werden, da durch das Trauma bereits ein hoher Azetylcholingehalt im Gehirn besteht. Bei Anwendung von Physostigmin droht eine cholinerge Krise (LECHNER 1956). Auch Patienten mit myotonen Muskelerkrankungen, die mit Muskelspasmen einhergehen, dürfen nicht behandelt werden. Patienten, die aufgrund der gleichzeitigen Aufnahme von Cholinestern oder anderen depolarisierenden neuromuskulären Relaxanzien wie Decamethonium oder Succinylcholin ateminsuffizient sind, sollten anderweitig behandelt werden, da es zu einer Verstärkung der Symptomatik kommen kann.

Die Trächtigkeit, insbesondere der letzte Teil, stellen aufgrund der vorzeitigen Geburtsauslösung, eine Kontraindikation dar (ADAMS 2001). Während der Trächtigkeit sollte Physostigmin auch wegen seiner bei Ratten nachgewiesenen teratogenen Wirkung nicht eingesetzt werden (SOMANI und DUBE 1989).

Bei Verdacht auf eine Barbiturat- oder Pestizidintoxikation (Alkylphosphate), sollte ebenfalls auf Physostigmin verzichtet werden. Barbiturate steigern selbst die Konzentration an Acetylcholin im Gehirn, so dass es zu einer cholinergen Krise kommen kann. Bei Pestizidvergiftungen handelt es sich häufig um Alkylphosphate (=Organophosphate), die zu den irreversiblen Hemmern der Acetylcholinesterase gehören und so ebenfalls den Gehalt an Acetylcholin im Gehirn steigern. Folge kann eine Verschlimmerung der Vergiftungssymptomatik durch Physostigmin sein.

Von einigen Autoren wird auch der Diabetes mellitus als Kontraindikation angesehen. So konnten STOCK und WESTERMANN (1966) zentral sympathisch vermittelte lipolytische und glykogenolytische Effekte des Physostigmins nachweisen. Einige Autoren zählen weiterhin

Patienten mit Epilepsie, bereits nachgewiesener Bradykardie und Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva (Gefahr des Herzstillstandes nach ORDWAY 1978, SHANNON 1998) als relative Kontraindikation an. Dagegen stellt der Diabetes mellitus, das Asthma und die Anwendung bei Muskeldepolarisation für DWORACEK et al. (1988) keine Kontraindikation für die Anwendung von Physostigmin dar.

2.2 Das Zentral Anticholinergische Syndrom

Die Literatur über das Zentral Anticholinergische Syndrom bezieht sich vor allem auf den Menschen, in Folge dessen gilt dies auch für die nachfolgenden Kapitel. Informationen zum Hund enthält Abschnitt 2.2.8.

2.2.1 Definition

Bereits 1966 wurde erstmalig das Zentrale Anticholinergische Syndrom durch LONGO erwähnt. Es handelt sich nach dem Erstverfasser um einen Symptomenkomplex, welcher mit Verringerung der Konzentrationsfähigkeit und der Gedächtnisleistung, Benommenheit, Rückzug, Schläfrigkeit, exzitatorischen Zuständen, Verlust der Koordination freier Bewegungen (Ataxie) und der Unfähigkeit komplexe Bewegungsabläufe durchzuführen (Asynergie) sowie mit Halluzinationen einhergeht. Er wird daher auch als medikamentös bedingte Psychose bezeichnet.

2.2.2 Symptome

Grundsätzlich wird in der Humanmedizin zwischen einer agitierten und einer schläfrig bis komatösen Form unterschieden (LONGO 1966, RUPREHT und DWORACEK 1976, LAUVEN und STOECKEL 1985, DENNHARDT et al. 1985, RUPREHT, SCHNECK und DWORACEK 1989).

Patienten mit zentraler Erregung sind gekennzeichnet durch Unruhe, Desorientiertheit, Verwirrtheit, Halluzinationen und Agitation. Darüber hinaus können auch Aggressionen gegenüber dem Pflege- und Behandlungspersonal und auch Krampfanfälle beobachtet werden (FORRER 1950, De BOOR 1956, FORRER und MILLER 1958).

Bei der komatösen Form zeigen die Patienten Vigilanzminderungen im Sinne von Bewusstseins- und Bewegungsstörungen, auch sind Atemdepression und zentrale Hyperpyrexie beobachtet worden (LONGO 1966, RUPREHT UND DWORACEK 1976, TORLINE 1992). Fieber kann nach GREENBLATT und SCHADER (1973) bei 25 % der Fälle beobachtet werden.

Die Anwendung der Medikamentenkombination Fentanyl und Droperidol (Thalamonal®) zur Vertiefung der Sedation bei Exzitationen kann ein Umschlagen aus dem Erregungszustand

in die komatöse Form mit lebensbedrohlicher Atemdepression auslösen (LAUVEN und STOECKEL 1985).

Neben den beschriebenen zentralen Wirkungen scheinen zu einem gewissen Grade auch periphere Symptome eine Rolle zu spielen. Hier können eine trockene und gerötete Haut, eine Mydriasis und ein Anstieg des intraokulären Druckes, eine verminderte Drüsensekretion, eine verminderte Magen- und Darm-Motorik sowie eine (Tachy-)Arrhythmie auftreten. Überdies werden auch Harnretention, Hyperthermie und Myoklonien beschrieben.

2.2.3 Vorkommen

Vielfältige Angaben bezüglich der Häufigkeit wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten beim Menschen veröffentlicht. Die Angaben schwanken je nach Art der Anästhesie zwischen 1 % (LAUVEN und STOECKEL 1985) und 9,4 % (RUPREHT und DWORACEK 1976), bei Propofol-Narkosen können sogar bei bis zu 40 % der Patienten Symptome des ZAS beobachtet werden (DWORACEK et al. 1988). In der Intensivmedizin wird das ZAS bei durchschnittlich 4,25 % (BREDE und DENNHARDT 1991) bis 5 % (RATHGEBER et al. 1992) der Patienten beobachtet. Je mehr potentiell auslösende Medikamente gleichzeitig verabreicht werden, umso höher ist die Gefahr für die Entstehung eines Zentral Anticholinergischen Syndroms.

Statistisch sind etwas häufiger Frauen (HOLZGRAFE et al. 1973, LINK et al. 1985, 1997) als Männer betroffen. Ältere Menschen leiden eher unter der komatösen, jüngere eher unter der agitierten Form. Obgleich die agitierte Form nach HOLZGRAFE et al. (1973) nur etwa bei 15 % beziehungsweise nach Link et al. (1997) bei 11 % beobachtet wird.

2.2.4 Ursachen

Bereits 1864 konnte KLEINWÄCHTER den funktionellen Antagonismus von Atropin und Physostigmin darstellen. BARTHOLOW konnte diese Erkenntnisse 1873 bestätigen. Nachfolgend erzielte LONGO 1966 ähnliche Erkenntnisse für Scopolamin und ähnlich wirkende Stoffe. Mit einigen Ausnahmen (Alkohol, volatile Anästhetika) handelt es sich um lipophile basische Amine.

Ein direkter und indirekter Angriff (OSMERS und SCHMIDT 1997) der verschiedenen Anästhetika und Anticholinergika am Acetylcholin-Rezeptor wird beschrieben. Als direkt anticholinerge Wirkung muss die Blockade der Muskarin-Rezeptoren (m-Cholinorezeptoren) durch kompetitive Antagonisten gesehen werden. Zu dieser Gruppe gehören in erster Linie die Belladonna-Alkaloide (Atropin und Scopolamin) (HOLZGRAFE et al. 1973, DAUNDERER 1980), daneben Neuroleptika (Phenothiazine), Butyrophenone, trizyklische Antidepressiva (DUVOISION und KATZ 1968, BURKS et al. 1974, DAUNDERER 1980, SCHNECK 1988),

verschiedene Antiparkinsonmittel, Antipsychotika, H₁ und H₂-Antihistaminika (LEE et al. 1975) sowie verschiedene Giftstoffe (Insektizide, Giftgase, Meskalin).

Wie die indirekte anticholinerge Wirkung zustande kommt, scheint größtenteils noch ungeklärt. Man vermutet eine Imbalance in der neurogenen Verschaltung der verschiedenen Neurotransmittersysteme, die mit einem relativen Acetylcholinmangel einhergeht. Sowohl die Hemmung der Synthese (DROSS und KEWITZ 1967), als auch der Freisetzung von Acetylcholin (JHAMANDA et al. 1971, RUPREHT und DWORACEK 1989) führen zum Acetylcholinmangel. Als Ursachen sind Opiate/Opioide (WEINSTOCK et al. 1982), Lokalanästhetika, Inhalations- und Injektionsanästhetika wie Ketamin (BALMER 1976) und Propofol (KAISERSTADLER und ALTMAYER 1995), daneben auch Benzodiazepine (LARSEN et al. 1977, NAGY und DESCI 1978), Alkohol und Halluzinogene zu nennen.

DENNHARDT et al. (1985) zählen auch H₂-Rezeptor-Antagonisten wie Cimetidin und Ranitidin, aber auch H₁-Rezeptor-Antagonisten wie Pirenzepin (Diphenhydramin) in die Gruppe der indirekt wirkenden Anticholinergika. Auch Anti-Malariamittel wie das Mefloquine können ein ZAS zur Folge haben (SPEICH und HALLER 1994).

Mittlerweile konnten nach GRANACHER und BALDASSARINI (1976) sowie DAUNDERER (1980) mehr als 600 verschiedene Arzneimittel identifiziert werden, welche auf direktem oder indirektem Wege ein Zentral Anticholinergisches Syndrom auslösen können.

2.2.5 Differentialdiagnosen

Aus pharmakologischer Sicht sind als Differentialdiagnosen vor allem der Anästhetikaüberhang (Benzodiazepine, Opiate, Muskelrelaxantien) sowie die Barbituralvergiftung zu nennen, darüber hinaus Alkohol- und Drogenmissbrauch sowie Vergiftungen mit Phytotoxinen und anderen Giftstoffen (OSMERS und SCHMIDT 1997).

Metabolische Ursachen für Exzitationen und Störungen der Vigilanz sind ebenfalls mannigfaltig (BREDE und DENNHARDT 1991). Dazu gehören vor allem Störungen der Atemfunktion (Hypoxie, Hyper- und Hypokapnie), des Säure-Base-, Volumen und Elektrolyt-Haushalts, Organinsuffizienzen (Leber, Niere), Hyper- und Hypothermie, Hypotonie, maligne Hyperthermie, Sepsis sowie hormonelle Störungen (DENNHARDT 1985).

Zu den neurologischen Ursachen zählen vor allem die zerebrale Ischämie, intrakranielle Blutungen, Raumforderungen und das Hirnödem. Auch das Schädel-Hirn-Trauma spielt als Differentialdiagnose eine wichtige Rolle. Infolge von Krampfanfällen und im Zuge eines psychotischen Schubes kann es ebenfalls zu derartigen Symptomen kommen. Daneben sind auch epileptische Anfälle, wie sie nach intrathekalen Kontrastmittelgabe (Myelographie) auftreten können, zu nennen.

2.2.6 Therapie

Der Verdacht auf ein ZAS wird in der Humanmedizin bei Vorhandensein von mindestens einem zentralen und zwei peripheren Symptomen gestellt (DAUNDERER 1980, BOEDEN und SCHMUCKER 1985, BREDE und DENNHARDT 1991).

Sind alle metabolischen, neurologischen und pharmakologischen Differentialdiagnosen abgeklärt und ausgeschlossen, so erfolgt beim Menschen die diagnostische Therapie. Mittel der ersten Wahl ist das indirekte Parasympathomimetikum Physostigmin (BREIVIK 1975, GRANACHER 1975, GRANACHER und BALDASSERINI 1975), da es aufgrund des Durchdringens der Blut-Hirn-Schranke als einzig verfügbares Mittel sowohl die zentralen als auch die peripheren Symptome aufzuheben vermag.

2.2.7 Prophylaxe und Prognose

Ein möglichst restriktiver Einsatz von potential anticholinerg wirkenden Substanzen ist essentiell zur Vermeidung von zentral anticholinergen Symptomen. Es erscheint sinnvoll ZNS-gängige Medikamente durch nicht zentral wirksame zu ersetzen (z.B. Glycopyrrolat statt Atropin). Ein kompletter Ausschluss ist jedoch aufgrund der Vielzahl an potentiell auslösenden Anästhetika nicht möglich.

Ein weiterer effektiver Schritt zur Vermeidung des Zentral Anticholinergischen Syndroms ist eine ausgiebige prä-anästhetische Anamnese, besonders im Hinblick auf Langzeitmedikamenteneinnahme (Barbiturate, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antihistaminika, Alkohol), um möglichst früh über den prophylaktischen Einsatz von Physostigmin nachzudenken (LATASCH et al. 2003).

2.2.8 Das Zentral Anticholinergische Syndrom beim Hund

Die Literaturrecherche ergab nur sehr wenige Beschreibungen zum Vorkommen anticholinergischer Symptome beim Hund. BIJLSMA und BROUWER (1928) stellen erste Beobachtungen zum so genannten Scopolamin-Syndrom bei Hunden dar und setzen die Symptome mit denen nach einer Dekortikation gleich. Die Tiere zeigen kurz nach Gabe hoher Dosen an Scopolamin (bis 100-150 mg/kg KM) einen steifen langsamen oder ataktischen Gang, ruhe- und zielloses Wandern, Verlust des Interesses an Umgebungsreizen.

Später laufen die Tiere gegen oder durch Gegenstände. Etwa 60 % der Tiere zeigen zeitweilig ein Wimmern, Bellen oder unmotiviertes Jaulen. Alle Tiere erscheinen verwirrt, in sich gekehrt oder im Delirium. Nach dieser Phase schlafen die Tiere tief und sind nur durch starke Laut- oder Schmerzstimuli weckbar. Diese Phase ist durch Ruderbewegungen und Lautäußerungen unterbrochen und hält 5-7 Stunden an. Am Folgetag scheinen die Hunde mit Ausnahme ihrer Mydriasis normal.

MEYERS und ABREU (1952) untersuchen die zentralen und peripheren Wirkungen verschiedener Anticholinergika auf Hunde und finden ein gemischtes Syndrom aus Exzitation und Depression nach Atropin- und Scopolamin-Gabe, welches im delirischen Zustand dem II. Narkosestadium ähnelt.

Während verschiedene Autoren die Symptome der Überdosierung von Atropin streng von denen der Scopolaminüberdosierung abgrenzen, können WHITE et al. (1961) nur quantitative Unterschiede der Symptome bei Hunden und anderen Tierarten in der Wirkung von Atropin und Scopolamin vergleichend feststellen. Auch LONGO (1966) postuliert, dass ein Syndrom mit Exzitation und Depression auch bei Tieren (Hunden) gibt.

In den 80er und 90er Jahren werden erneut Untersuchungen bei Hunden und anderen Spezies durchgeführt. So weist HORRIGAN (1980) nach, dass der Verbrauch an Halothan unter Einsatz von Physostigmin ansteigt. WEINSTOCK et al. (1982) können zeigen, dass Physostigmin die atemdepressive Wirkung der Opioide aufheben kann. Untersuchungen, die der Aufklärung der Pathogenese der Narkolepsie bei Hunden dienen, finden ebenfalls unter Anwendung von Physostigmin statt (REID et al. 1994).

Daneben wurde eine Vielzahl von Untersuchungen zur Aufklärung peripherer Wirkungen (Herz, Darm und Blase) von Physostigmin bei verschiedenen Tierarten durchgeführt.

2.3 Die Aufwachphase der Anästhesie

2.3.1 Die physiologische Aufwachphase

Bereits 1951 stellte GUEDEL ein Anästhesieschema für die Äthernarkose beim Menschen auf. Prinzipiell lässt sich dieses auf die meisten Anästhetika (mit Ausnahme von Ketamin) relativ gut übertragen. Das Anästhesieschema nach GUEDEL wurde durch WESTHUES und FRITSCH (1961) um speziesspezifische Besonderheiten der Narkosetief (wie beispielsweise das 3. Augenlid) ergänzt. HASKINS (1988), PETERSON-FELIX (1998) sowie HENKE und ERHARDT (2001 und 2002) führten zusätzlich Beurteilungskriterien für die Herz und Kreislauffunktionen ein. Daraus resultiert eine gute Übertragbarkeit auf das Tier (HENKE et al. 2004).

Von Bedeutung für die Untersuchungen in dieser Arbeit ist von vier möglichen Anästhesiestadien primär das zweite Stadium. Dieses Stadium der Exzitation oder unwillkürlichen Erregung (Stadium II) stellt ein für Patient und betreuendes Personal nicht ungefährliches Stadium dar. Durch Weckreize (Berührung, Lärm, Licht und Schmerzen) können die Tiere aus einem labilen Ruhezustand in Erregung versetzt werden. So zeigen die Patienten unter Umständen eine deutlich erhöhte Krampfneigung (häufig tonisch-klonisch). Daneben können Opisthotonus, Vokalisationen (hysterisches unmotiviertes Schreien, Winseln), sich-in-Gegen-

stände-Verbeißen, Fluchreaktionen oder eine unkoordinierte Übererregbarkeit beobachtet werden. Je nach Stärke der Unruhezustände kommt es in der Regel auch zur Anregung der Herz-Kreislauftätigkeit und der Atemfrequenz. Die Pupillen sind häufig geweitet.

Als Ursache der Übererregbarkeit wird die Blockade hemmender Neurone im Gehirn angegeben. Die Stärke der Exzitationen ist spezies-, rasse- und individuell verschieden (ERHARDT et al. 2004). Daneben spielen der Einsatz verschiedener Medikamente (Levomethadon, Ketamin), die Manipulation und äußere Reize eine entscheidende Rolle für die Entstehung von Unruhezuständen.

Prinzipiell stellt die Aufwachphase eine Umkehrung der Einleitungsphase in verkürzter Form (beeinflusst durch Unterkühlung und Metabolismus) dar. In Abhängigkeit vom eingesetzten Narkose- und/oder Hypnosemittel werden die einzelnen Narkosestadien unterschiedlich lang durchlebt, unter Umständen auch übersprungen.

2.3.2 Die abnormale Aufwachphase

Die Entscheidung die Aufwachphase als abnormal zu bezeichnen, wird stets eine subjektive Entscheidung sein. Wie in 2.3.1 beschrieben, können Vokalisationen oder sogar Krampfanfälle eine ganz normale Reaktion des Organismus auf eine Narkose sein. Es wird ein großes Maß an anästhetischer Erfahrung vorausgesetzt.

Als problematisch werden ein zu schnelles Aufwachen, ein zu langsames oder fehlendes Aufwachen, das Auftreten von Krämpfen und Exzitationen und die fehlende Spontanatmung eingestuft.

2.3.2.1 Krämpfe und Exzitationen

Die Ursachen von Anfällen und Exzitationen in der postoperativen Phase sind vielfältig. Von Bedeutung sind vor allem medikamentell bedingte Komplikationen. Beim Hund spielen besonders Ketamin, Phenothiazine (Azepromazin), Propofol und intrathekale Kontrastmittelanwendung (Myelographie), aber auch die Verabreichung von Lokalanästhetika eine entscheidende Rolle. Daneben werden auch eine fehlende Schmerzausschaltung und eine Hypothermie für Anfälle und Unruhezustände verantwortlich gemacht.

Exogene Störungen der Aufwachphase wie Geräuschbelastung, Licht, Manipulationen und Schmerzeinwirkung können ebenfalls zur Verlängerung und Verstärkung der im Normalfall sehr kurzen Exzitationsphase beitragen. Daneben beschreibt SAUNDERS (2002) strukturelle Gehirnveränderungen, vaskuläre Erkrankungen und die zerebrale Hypoxie als Ursachen von Exzitationen. Ätiologisch müssen auch metabolische Störungen (Fieber, Glukose- und Kalziummangel, Azotämie, Hyperglykämie) und iatrogene Ursachen (Hyponatriämie) aufgeführt werden.

Ziel muss hier eine rasche Unterscheidung zwischen medikamentell bedingtem Krampfgeschehen und metabolischen oder organischen Ursachen sein, da ein langdauerndes Krampfgeschehen vor allem der Status epilepticus eine besondere Gefährdung für den Patienten darstellt. So können als Komplikationen wiederum Hypoxie, Hyperthermie, Azidose und Hypoglykämie und bei wiederholten Anfällen ein zerebrales Hirnödem auftreten.

Bei bestehenden metabolischen Störungen steht an erster Stelle die Korrektur dieser. Sind die Anfälle anderer Ursache so steht in jedem Fall im Vordergrund primär die Unterbindung der Anfälle mittels Antikonvulsiva wie Diazepam, länger wirksamen Barbituraten beziehungsweise Propofol. Exogen einwirkende Störfaktoren wie Licht und Lärm sollten frühzeitig ausgeschaltet werden (ERHARDT et al. 2004).

2.3.2.2 Fehlende Spontanatmung und Atemstillstand

Der Anästhetikaüberhang, aber auch der wiederholte Wirkungseintritt von Anästhetika nach Antagonisierung im Sinne des Rebound-Effekts sowie individuelle Reaktionen müssen als Ursachen für fehlende Spontanatmung in Betracht gezogen werden (DOENICKE et al. 1992, ERHARDT et al. 2004). Der Anästhetikaüberhang kann im Zuge einer gestörten Stoffwechselleistung der Leber entstehen (PADDLEFORD 1999) sowie durch gestörte Umverteilung von Anästhetika (adipöse Patienten beispielsweise bei Barbituraten oder volatilen Anästhetika). Auch wiederholte Nachdosierungen von Anästhetika mit atemdepressiver Wirkung bedingen das Fehlen eines Atemstimulus und verhindern den Übergang zur Spontanatmung.

Ein Atemstillstand kann sowohl infolge einer Hypothermie als auch wenngleich seltener aufgrund einer Hypokapnie (Hyperventilation, Stoffwechselreduktion nach Kreislaufversagen) entstehen. Prinzipiell können auch eine andauernde mechanische Verlegung der Rachen-Kehlkopf-Region und schwerwiegende bronchopulmonale Veränderungen einen Atemstillstand bedingen oder die Abkopplung von der Beatmungsmaschine erschweren.

Therapeutisch ist als oberstes Ziel die Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung zu nennen. Ratsam sind daher die erneute Intubation (Behebung von Atemwiderständen) und die Beatmung. Falls Flüssigkeitseinlagerungen in die Lunge bestehen, ist eine Entwässerung erforderlich.

2.3.2.3 Langanhaltender Nachschlaf und postanästhetische Bewusstseinsstörungen

Störungen des Bewusstseins können medikamentell (Anästhetikaüberhang) oder als Folge von Komplikationen auftreten. Als Komplikationen sind hier zentraler Sauerstoffmangel, Minderdurchblutung, Hirnödem oder Hirnblutungen zu nennen. Aber auch metabolische Störungen (Hypoglykämie, diabetisches, hepatisches oder urämisches Koma, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes) sowie Hyper- und Hypokapnie können einen verlängerten Nachschlaf bedingen (DOENICKE et al. 1992).

Die postoperative Agitiertheit kann ebenfalls durch Sauerstoffmangel, Kohlendioxidüberschuss, Schmerzen oder beim Menschen im Zusammenhang mit Entzugssyndromen oder Alkoholabusus oder dem Zentral Anticholinergen Syndrom auftreten. Weitaus häufiger tritt jedoch ein Anästhetikaüberhang auf. Der Patient reagiert nicht spontan, zeigt eine langsame Herz- und Atemfrequenz, enge Pupillen und ist erst durch starke Stimuli weckbar.

2.3.2.4 Das vorschnelle Erwachen

Häufige Ursachen für ein zu schnelles Aufwachen beziehungsweise intraoperative Wachzustände sind mangelnde Schmerzfreiheit oder Narkosetiefe (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1995). Während eine unzureichende Analgesie zu Reaktionen bei Schmerz- einwirkung führt, treten bei mangelnder Hypnose Reaktionen auch ohne eine Manipulation am Tier auf. Beides lässt sich relativ rasch durch Applikation von Analgetika oder Hypnotika beheben und stellt in der Regel kein großes Problem für den Anästhesisten dar (ERHARDT et al. 2004). Jedoch können je nach Injektionsanästhetikum sehr unterschiedliche individuelle Reaktionen beim Patienten ausgelöst werden.

2.3.2.5 Störungen der Thermoregulation

Die Hypothermie ist auf den Narkose-bedingt reduzierten Stoffwechsel sowie den Wärmeverlust (besonders kleine Tiere) zurückzuführen und kann mittels Wärmezufuhr gut behandelt werden (PADDLEFORD 1999).

Die Hyperthermie kann ein erhebliches Risiko für den Patienten darstellen. Neben starker Wärmezufuhr (Wärmetherapie), mangelnde Möglichkeit zur Wärmeabgabe intra operationem sowie gesteigerter Stoffwechselaktivität (maligne Hyperthermie) und Krampfanfällen sind Septikämie und Endotoxämie mögliche Ursachen. Eine allgemeine Stabilisierung des Kreislaufs (Infusionstherapie), vorsichtiges Kühlen und gegebenenfalls der Einsatz von Antibiotika und gegebenenfalls auch Antipyretika sind Therapiemaßnahmen der Wahl (LARSEN 1999).

2.3.2.6 Metabolische Störungen und Organdysfunktionen

Diese sind meist auf Sauerstoffunterversorgung, Minderperfusion und Hypothermie zurückzuführen und betreffen das Gehirn, das Herz, die Leber und die Nieren (ERHARDT et al. 2004). Während reversible Hirnschäden sich in verzögertem Aufwachen, langsamer Wiederkehr der Reflexe sowie Verhaltensänderungen äußern, zeigen Tiere mit irreversiblen Hirnschäden oftmals eine fehlende oder insuffiziente Spontanatmung, ein Fehlen der Reflextätigkeit mit Ausnahme spinaler Reflexe sowie starre Augäpfel mit dilatierter Pupille.

Renale Funktionsstörungen kommen häufig im Zusammenhang mit Elektrolyt- und Flüssigkeitsimbalanzen sowie Minderdurchblutung im Zuge von Schock und Anwendung von großen Adrenalinmengen zum Tragen (LARSEN 1999). Häufig erscheinen Symptome erst ein

bis drei Tage nach der Anästhesie. Therapeutisch muss eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitssubstitution (gegebenenfalls unter Kontrolle des zentralen Venendrucks) gewährt werden. Die Harnproduktion ist kontinuierlich über Kathetersysteme zu ermitteln und bei nicht adäquater Harnproduktion sollte diese mittels Furosemid oder Mannitol beziehungsweise Dopamin angeregt werden. Eventuell bestehende Entgleisungen des Säure-Base-Haushaltes müssen ebenfalls korrigiert werden.

2.3.3 Beurteilung der Aufwachphase

Da beim Tier im Gegensatz zum erwachsenen Menschen eine Einschätzung von Sedation und Schmerzgrad durch den Patienten selbst (Eigenbewertung) nicht möglich ist, ist die Beurteilung der Qualität der Aufwachphase problembehaftet. Die beobachtete und beschreibende Beurteilung durch den Untersucher (Fremdeinschätzung, ähnlich der Beurteilung von Kleinkindern) ist stets subjektiv und setzt eine weitreichende Erfahrung des Untersuchers voraus, da eine Vielzahl von Einflüssen auf Sedation und Schmerz einwirken können.

Einflüsse auf das Schmerzempfinden stellen beispielsweise die Art der Operation, das Alter des Tieres, die Rasse (Jagd- und Laufhunde oftmals weniger schmerzempfindlich) oder auch die soziale Umgebung (Besitzer anwesend oder nicht, Aufwachen in gewohnter Umgebung oder im fremden Aufwachraum) dar (TACKE 2002). Auch die Sedation wird häufig durch rassetypische Reaktionen, die Körpermasse, auch das Alter und soziale Reize geprägt. Besonders spielt auch Stress (beispielsweise eine hektische Umgebung in der Einleitungsphase oder im Aufwachraum, jaulende Tiere, die sich gegenseitig „anstacheln“) eine entscheidende Rolle für das Aufwachverhalten (REID und NOLAN 1991, HARDIE 2001).

Für die Einschätzung von Sedation beziehungsweise Schmerz werden beim Tier eine Vielzahl von Verhaltensweisen (FLECKNELL 1984, 1991 und 1994), aber auch physiologische Parameter herangezogen (HOLTON et al. 1998a, REID und NOLAN 1999, HOLTON 2001, HELLEBRAEKERS 2001). Um die Beurteilung von Aufwachverhalten, Sedationsgrad und Schmerzhaftigkeit zu objektivieren, wird seit mehreren Jahren versucht, Schmerz und Sedation zu quantifizieren. So haben sich LASCELLES et al. (1994) mit Schmerzen nach orthopädischen Operationen, FOWLER et al. (2003) mit Schmerzen speziell nach Kreuzbandriss-Operationen und CARPENTER et al. (2004) sowie HANSEN et al. (1997) mit Schmerzen nach Ovariohysterotomien beschäftigt.

Man unterscheidet zwischen einfach beschreibendem System (simple descriptive scale), numerischem (numerical rating scale) sowie visuell analogem System (visual analog scale) und mehrdimensionalen Systemen (CONZEMIUS et al. 1997). Das beschreibende System als einfachstes Modell bietet vier bis fünf Schmerzabstufungen (BATEMAN et al. 1994, LASCELLES et al. 1994). Durch seine Einfachheit erweist es sich als insensitive für feine Ver-

änderungen. Im numerischen System (NRS, HOLTON et al. 1998a) werden Bewertungsskalen verwendet, mit Hilfe derer beispielsweise die Intensität von Schmerz als Zahlenwert angegeben wird (0= kein Schmerz, 10 bzw. 100 maximaler Schmerz).

Eine Weiterentwicklung der numerischen Bewertungsskala stellt das visuell analoge System dar. Für die Selbsteinschätzung entwickelt, wird die Sedationstiefe beziehungsweise die Schmerzstärke beurteilt und schließlich in eine Nummer zwischen 0 und 10/100 (= maximale Schmerzen) überführt (CONZEMIUS et al. 1997). Je geringer die Schmerzempfindung, desto geringer die Schmerzzahl und je schmerzhafter das Tier ist, desto höher die Schmerzzahl (bei 100 oder 10). Dieses scheint sensibler als die beiden vorherigen Systeme, insbesondere weil dem Untersucher ein größerer Spielraum zur Einstufung von Verhalten und Schmerz ermöglicht wird (WELSH et al. 1993), scheint jedoch auch komplizierter in der Auswertung. Es bedarf mehr Erfahrung und möglichst mehr als einen Beurteiler, um die Beurteilung zu objektivieren.

Mittlerweile finden weitaus häufiger mehrdimensionale Skalen (=kumulativer Score) ihre Anwendung (REID und NOLAN 1991, FIRTH und HALDANE 1999). Hier werden mehrere Verhaltensweisen/-kategorien im Hinblick auf die Schwere beurteilt und schließlich mit Punktzahlen versehen. Am Ende werden die Zahlen zu einer Gesamt-Schmerz- oder Sedationszahl zusammengefasst. Ein Teil dieser Systeme beinhaltet auch Vitalparameter, welche mit Ausgangswerten (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck) verglichen werden (SAMMARCO et al. 1996, FIRTH und HALDANE 1999).

Derartige Beurteilungssysteme weisen einige Probleme auf, wie beispielsweise die Beschreibung von Lautäußerungen. Diese können als Zeichen für Schmerzempfinden gewertet werden oder als reine Narkose-(Opioid-)Wirkung ausgelegt werden. Ähnlich problematisch einzustufen ist die Beurteilung von Bewegungen, wenn mit zusätzlichen Verfahren wie Epidural- oder Plexusanästhesie gearbeitet wird. Sogar die Beurteilung der Pupillengröße ist nicht unproblematisch. So führt beispielsweise das im Polamivet^R enthaltene Fenpipramid zu einer Mydriasis, diese kann jedoch auch schmerzbedingt sein. Während Lautäußerungen zu einer höheren Schmerzzahl führen können, reduziert das Fehlen von Bewegungen oder eine nicht dilatierte Pupille diese.

Die in den letzten 10 bis 12 Jahren verwendeten numerischen beziehungsweise kumulativen Systeme werden oftmals parallel zu visuell analogen Systemen verwendet (LASCELLES et al. 1994).

Eine besondere Schwierigkeit stellt die Schmerzbeurteilung am (noch) sedierten Patienten dar. Oftmals werden Verhaltensweisen in die Scoringssysteme einbezogen, die einerseits als Zeichen für Schmerzen gesehen werden können, andererseits jedoch auch Zeichen eines „normalen“ Aufwachens sind. Die Symptome einer Schmerzempfindung können individuell

sehr variieren, insbesondere wenn gleichzeitig noch Anästhetika wie in der Aufwachphase wirken und Umweltreize einwirken (TACKE 2002). Die Schmerzbeurteilung in der anästhetischen Aufwachphase scheint trotz Übertragung in numerische Systeme weiterhin sehr subjektiv zu sein.

2.4 Wirkung ausgewählter Anästhetika

2.4.1 Diazepam

Diazepam gehört als Sedativum in die Gruppe der Benzodiazepine (Ataraktika). Es erreicht nach intravenöser Gabe in ein bis zwei Minuten seine maximal sedative Wirkung (HALL 1976). Die Wirkdauer jedoch ist im Vergleich zum Menschen kürzer. Die Eliminationshalbwertszeit beim Hund ist mit 2 bis 3 Stunden sehr kurz (LÖSCHER und FREY 2004).

Neben der induzierten Anxiolyse wirkt es ebenfalls muskelrelaxierend (BOOTH 1988) und mäßig sedativ. Auch beim Hund ist ein guter antikonvulsiver Effekt vorhanden (FREY und LÖSCHER 1989). In der Regel erfolgt eine Kombination mit anderen Anästhetika als Atar-analgesie (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1993).

Nach LÖSCHER und FREY (1981) sind kaum periphere kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen zu erwarten. Ausnahmen machen eine zu schnelle Applikation, da es bedingt durch den Lösungsvermittler Propylenglykol zu Bradykardien und Atemstillstand kommen kann (PADDLEFORD 1999). Andererseits bergen hohe Dosen die Gefahr von Hypotension und Anstieg der Herzfrequenz (HASKINS et al. 1986). Diazepam verstärkt eine opioidbedingte Atemdepression (ALEF 2002). Als Antagonisten sind Flumazenil und Sarmazenil im Einsatz.

2.4.2 Acepromazin

Acepromazin gehört in die Gruppe der Phenothiazinderivate. Als stark wirkendes Sedativum wird es häufig zur Prämedikation verabreicht (SOMA 1971, HALL et al. 2001). In vielen Fällen kombiniert mit Opioiden wie Levomethadon zur Neuroleptanalgesie. Durch Blockade der Formatio reticularis und Dämpfung limbischer Systeme (Dopaminantagonismus) entsteht eine Dämpfung der Vigilanz. Die Wirkdauer ist im Vergleich zu Diazepam mit drei bis sechs Stunden deutlich länger.

Die Effekte auf Herz- und Kreislauffunktion sind deutlich. So kommt es vermittelt durch die Hemmung der α_1 -adrenergen Rezeptoren (Dämpfung des zentralen Sympathikotonus) zu einer Vasodilatation (SOMA 1971, BOOTH 1988). Zusätzlich wirkt es beta-adrenolytisch, was einen starken Blutdruckabfall bedingt, der bereits bei relativ niedrigen Dosen auftritt und den sedativen Effekt des Mittels über Stunden überdauern kann (LÖSCHER und FREY

1996). Über Ausschaltung dieser vasomotorischen Reflexe können auch äußere Stressoren wie eine Umlagerungen von Tieren zum Kreislaufkollaps führen (SOMA 1971).

Acepromazin wirkt selbst nicht atemdepressiv, kann jedoch den Effekt anderer Anästhetika verstärken (SOMA 1971, HALL et al. 2001), dieser Effekt scheint jedoch geringer als beim Diazepam (ALEF 2002). Daneben schalten Phenothiazide das Thermoregulationszentrum aus und senken die Krampfschwelle für epileptische Anfälle herab (LÖSCHER und FREY 1996). Ein spezifischer Antagonist ist nicht verfügbar.

2.4.3 Levomethadon

Levomethadon (= l-Methadon) gehört zu den klassischen Opioiden. Der μ -Rezeptoragonist wird vornehmlich bei Allgemeinanästhesien eingesetzt, aber auch als potentes Monoanalgetikum. In Deutschland enthält das für den Hund zugelassene Präparat L-Polamivet® zusätzlich Fenpipramid-(hydrochlorid) als Anticholinergikum, welches die vagale Stimulation des Opioids blockiert.

Nach PADDLEFORD (1999) sowie ERHARD et al. (2004) kommt es kurz nach intravenöser Applikation zu einem Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und Herzminutenvolumen. Überdies ist der Kreislauf empfindlicher gegenüber Lagerungsänderungen und Änderungen des Blutvolumens unter Opioidenfluss. Eine durch Opioiden ausgelöste Histaminfreisetzung kann zu einem Blutdruckabfall führen.

Von besonderer Bedeutung ist die dosisabhängige stark atemdepressive Wirkung des Levomethadons (HALL et al. 2001). Opioiden greifen direkt am Atemzentrum durch Dämpfung der entsprechenden Medulla- und Pons-Regionen an. Die Empfindlichkeit gegenüber dem arteriellen Kohlendioxidgehalt sinkt nach WELLHÖNER (1976). Die zu beobachtende Hechelatmung soll sowohl auf Stimulation des Atemzentrums als auch Sensibilisierung des Thermoregulationszentrums beruhen.

Die anästhetische Wirkdauer liegt beim Hund bei 45 Minuten nach intravenöser Gabe (PADDLEFORD 1999). Der analgetische Effekt dauert 2 bis 6 Stunden an. Die Tiere scheinen sensibilisiert gegenüber akustischen Reizen.

Als Antagonist ist der μ -Rezeptorantagonist Naloxon verfügbar, obgleich auch partielle Antagonisten (Butorphanol) anwendbar sind.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Patienten, Material und Methodik

3.1.1 Patienten

In die randomisierte Blindstudie werden 40 gesunde Hunde einbezogen, die im Rahmen verschiedener elektiver Eingriffe (Diagnostik und Operationen) im Zeitraum September 2004 bis September 2005 in der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig anästhesiert wurden (Tab. 2, Tab. 3).

Anhand von Anamnese und prä-anästhetischer Untersuchung erfolgt eine Risikoeinschätzung nach ASA (Tab. 1) sowie die Entscheidung über den Einschluss in die Studie. Die präanästhetische Untersuchung umfasste eine klinische Allgemeinuntersuchung mit Fokussierung auf Herz-Kreislauf- und Atmungssystem.

Tab. 1: Prä-anästhetische Risikoeinschätzung American Society of Anesthesiologists

Dargestellt ist die Risikoeinschätzung nach ASA (1979) als Grundlage für den Einschluss in die Untersuchung.

ASA-Gruppe	Definition	Einschluss
ASA I	normaler, sonst gesunder Hund	ja
ASA II	leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung	ja
ASA III	schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung	nein
ASA IV	schwere Allgemeinerkrankung, die (mit oder ohne Operation) das Leben des Patienten bedroht	nein
ASA V	moribunder Patient (Tod innerhalb von 24 Stunden mit oder ohne Operation zu erwarten)	nein

Als Ausschlusskriterien für die Untersuchung gelten eine nachgewiesene Tumorerkrankung, Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen, ein akutes Trauma, bekannte Nieren- und Leberleiden, Schädel-Hirn-Trauma, Anfallsleiden, ein Darmverschluss sowie ein Narkoserisiko nach ASA größer als II (Tab. 1). Von der Untersuchung werden wegen des erhöhten Risikos von Konvulsionen Tiere ausgeschlossen, bei welchen eine Kontrastmitteluntersuchung von Gehirn und Rückenmark durchgeführt wurde.

Tab. 2: Biometrische Daten des gesamten Untersuchungsgutes

Die Tabelle stellt die demographischen Daten aller in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten (n=40) dar. [k] gibt die Anzahl der kastrierten Tiere an.

Biometrische Daten	Gesamtzahl der Patienten					
Geschlecht männlich [k] : weiblich[k]	27 [4] : 13 [4]					
	\bar{x}	s	Median	Min-Max	P ₂₅	P ₇₅
Alter	3,58	2,483	3,5	0,5-10	1	5
Körpermasse	37,175	9,243	36,5	21-76	31,25	40
Operationszeit	1,723	0,784	1,5	0,5-4	1	2,25
Anästhesiezeit	2,338	0,845	2,5	0,75-5	1,75	3
Konstitution	3,15	0,483	3	2,5-4	3	3,5
Risikogruppe nach ASA	1,138	0,339	1	1-2	1	1
	ASA 1: 35 Tiere (87,5 %)			ASA 2: 5 Tiere (12,5 %)		

Tab. 3: Rasseverteilung aller Patienten (n= 40)

Die Tabelle zeigt alle Rassen, die in die Untersuchung einbezogenen wurden, angegeben sind die Anzahl der Tiere einer Rasse sowie die prozentualen Anteile der Gesamtzahl.

Rasse	Anzahl der Tiere	Prozentuale Anteile
Labrador Retriever	10	25
Golden Retriever	7	17,5
Deutscher Schäferhund	4	10
Mischling	4	10
Boxer	3	7,5
Hovawart	2	5
Rottweiler	2	5
Andere Rassen ⁴	8	20

⁴ Amerikanisch Kanadisch Weißer Schäferhund, Deutsche Dogge, Deutsch Kurzhaar, Dogo Argentino, Landseer, Mallinois, Rhodesian Ridgeback, Riesenschnauzer (Rasse n= 1 Tier)

3.1.2 Untersuchungsgruppen

Jeweils 20 Tiere werden mit einer Kombination aus Diazepam und Levomethadon (DLA) beziehungsweise Acepromazin und Levomethadon (ALA) anästhesiert (Tab. 4).

Tab. 4: Untersuchungsgruppen und verwendete Narkoseprotokolle

Die Tabelle zeigt die in der Untersuchung zur sedativ und analgetischen Prämedikation beziehungsweise Narkoseeinleitung verwendeten I-Methadon-Kombinationen.

Gruppe	Narkoseeinleitung	Dosierung
DLA	Diazepam	$0,5 \pm 0,1$ mg/kg KM
	Levomethadon	$0,5 \pm 0,25$ mg/kg KM
ALA	Acepromazin	$0,1 \pm 0,02$ mg/kg KM
	Levomethadon	$0,5 \pm 0,25$ mg/kg KM

Von den 20 Hunden pro Anästhesiegruppe erhalten jeweils 10 Tiere das Verum (Physostigmin) und 10 Tiere physiologische Kochsalzlösung (Placebo) intravenös als Kurzinfusion verabreicht (Abb. 2).

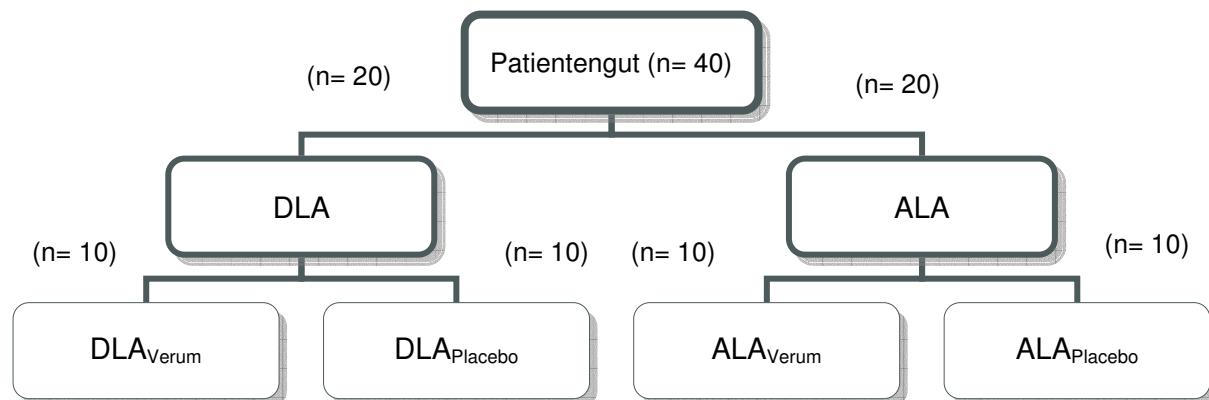


Abb. 2: Darstellung der vier Untersuchungsgruppen

In der Abbildung werden die im Folgenden verwendeten Abkürzungen für die vier Untersuchungsgruppen vorgestellt.

3.1.3 Randomisierung

Prüfsubstanz und Placebo werden vom Hersteller in nach Randomisierungsliste nummerierten, neutralen Ampullen in Gruppen von 20 Ampullen zur Verfügung gestellt. Die Zuordnung der Tiere zur Verum- (Physostigmin) beziehungsweise Placebogruppe findet somit randomisiert anhand des Inhalts der Ampulle statt. Dem Untersucher ist die Medikation nicht bekannt. Die Randomisierungsliste verblieb bis zum Abschluss der Untersuchungen beim Hersteller.

3.1.4 Untersuchungsablauf

Die Narkoseeinleitung erfolgt nach Einlegen eines venösen Zuganges⁵ entweder in die Vena cephalica antebrachii oder V. saphena lateralis. In Abhängigkeit von der Versuchsgruppe wird die Narkose der Hunde mit einer Kombination von Diazepam⁶ und Levomethadon⁷ (Ataranalgesie) beziehungsweise Acepromazin⁸ und Levomethadon (Neuroleptanalgesie) intravenös eingeleitet (Tab. 4).

Alle Patienten werden orotracheal intubiert. Falls für die Intubation erforderlich, wird die Anästhesie mit Diazepam (ALA-Gruppe) und/oder einer Mischung aus Ketamin⁹ (1-1,5 mg/kg KM) und Xylazin¹⁰ (0,1-0,15 mg/kg KM) intravenös vertieft.

Entsprechend der durchzuführenden prä-operativen Diagnostik beziehungsweise Operation wird die Narkose weiterhin mittels Injektionsnarkose (Ketamin-Xylazin-Kombination) oder Inhalationsnarkose mit Isofluran¹¹⁻¹² aufrechterhalten. Während der Operation erfolgt die Erhaltung bei allen Patienten als Inhalationsnarkose mit Isofluran¹³ (1,1+/-0,6 % Isofluran im inspiratorischen Gasgemisch) in Sauerstoff oder einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 2:1. Die Tiere werden unter kapnographischer Kontrolle volumen-kontrolliert beatmet. Angestrebt wird eine endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration von 4,5-5,5 Vol.-%. Bei Operationen an der Hintergliedmaße wird zusätzlich eine Epiduralanästhesie im Spatium lumbosacrale in einer Dosierung von 0,3-0,5 ml/10 cm Scheitel-Steiß-Länge durchgeführt. Abhängig von der Länge der Operation werden Mepivacain 2%¹⁴ oder Bupivacain 0,5%¹⁵ eingesetzt.

⁵ Vygonyle T Venenverweilkatheter mit Griffplatte (18 bzw. 20 G), Fa. Vygon GmbH & Co KG Aachen

⁶ Faustan® 5 mg/ ml, Fa. Temmler Pharma GmbH & Co. KG, Marburg

⁷ L-Polamivet® 2,5 mg/ ml, Fa. Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim

⁸ Vetranquil® 1 % 10 mg/ ml, Fa. A. Albrecht GmbH + Co. KG, Aulendorf

⁹ Ketavet® 100 mg/ ml, Fa. Pfizer Pharmacia GmbH, Karlsruhe

¹⁰ Xylazin 2 %® 20 mg/ ml, Fa. A. Albrecht GmbH, Aulendorf

¹¹ Isofluran®Baxter 250 ml, Fa. Baxter Deutschland, Unterschleißheim

¹² Verdampfer Datex Ohmeda Isotec 5, Duisburg bzw. Narkosegaskassette Aladin im AS/ 3 ADU plus

¹³ Cirrus trans, Trans Vent II und AS/ 3 ADU plus, bd. Fa. Datex Ohmeda (Salvia Lifetec), Duisburg/ Achim

¹⁴ Scandicain® 2 % 20 mg/ ml, ASTRAZENECA GmbH, Wedel

Vor Gabe der Studienmedikation wird bei allen Tieren ein arterieller Katheter¹⁶ in die Arteria dorsalis pedis eingelegt, welcher nach jeder Blutentnahme (alle 10 Minuten) mit heparinisierter physiologischer Kochsalzlösung gespült wird. Danach wird die entsprechende Menge an post operativ vorgesehener Medikation vorbereitet. Die in dieser Studie verwendete Physostigmin-Dosierung liegt bei 0,04 mg/kg KM Physostigmin (HORRIGAN 1978, NELSON et al. 2003). Die entsprechende Menge an Lösung wird aus der gewählten, nummerierten Ampulle entnommen und nach Herstellerangaben mit 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung¹⁷ 1:5 verdünnt in einer Perfusorspritze gemischt.

Nach Ausleitung der Narkose und Übergang zur Spontanatmung werden die Tiere in einen ruhigen Raum verbracht, in dem sie isoliert von anderen Tieren aufwachen können. Nach Ablegen im Aufwachraum, Anschluss an das Überwachungsgerät sowie nach Ermittlung der Ausgangswerte (0-Wert) erfolgt die intravenöse Gabe von Verum/Placebo mittels Perfusor¹⁸ kontinuierlich über 10 Minuten bei gleichzeitiger Infusion von 5 ml/kg KM/h Vollelektrolytlösung¹⁹ über einen Dreivegehahn.

Unmittelbar vor Beginn der Medikamentenapplikation (Zeitpunkt 0 Minuten) erfolgt die Erfassung der Herz-Kreislauf- und Atmungsfunktion, der kapillären Rückfüllzeit, der Schleimhautfarbe, Körpertemperatur, darüber hinaus werden der Sedations- und Algesiegrad ermittelt sowie arterielles Blut entnommen und untersucht. Gleichartige Untersuchungen werden nach Medikamentenapplikation in der ersten Stunde alle 10 Minuten sowie zum Zeitpunkt 120 und 180 Minuten durchgeführt. Zum Zeitpunkt 0 und 60 Minuten wird zusätzlich venöses Blut durch Venenpunktion entnommen und hämatologisch und klinisch-chemisch untersucht (Abb. 3).

Die Überwachung der Patienten erfolgt über drei Stunden kontinuierlich. Während dieser Zeit sind alle Patienten an das Überwachungsgerät angeschlossen und alle Vitalparameter werden regelmäßig überwacht. Im Falle einer deutlich erniedrigten Körpertemperatur (< 36 °C) wird Wärme über eine Heizdecke²⁰ zugeführt. Der arterielle Katheter wird regelmäßig auf seinen Sitz kontrolliert und falls notwendig an einem anderen Bein erneuert und heparinisiert gespült.

¹⁵ Carbostesin® 0,5 % 5 mg/ ml, ASTRAZENECA GmbH, Wedel

¹⁶ Vygonyle T Venenverweilkatheter mit Griffplatte G 22 (blau), Fa. Vygon GmbH & Co KG Aachen

¹⁷ Isotonische Natriumchlorid-Lösung DeltaSelect 250 ml, Fa. DeltaSelect GmbH, Dreieich

¹⁸ Perfusor®fm Braun Typ 871582/ 3, Melsungen, 50 ml Original Perfusor® Spritze Latex-free B/BRAUN

¹⁹ Deltajonin® 140 Na, 4 K; Fa. Deltaselect GmbH Pfullingen, Dreieich

²⁰ Bair Hugger®Wärmegerät Nr. 505, Fa. Augustine Medical Inc. Eden Prairie MN, USA

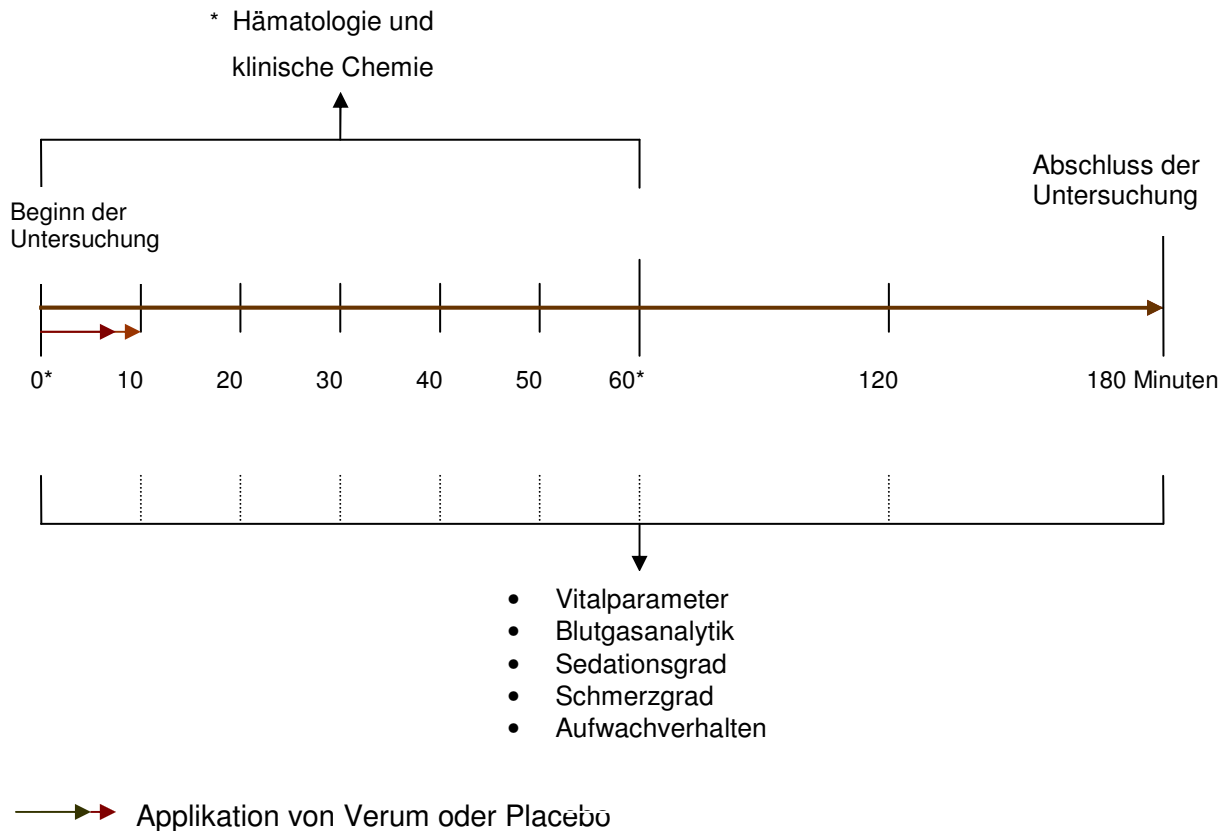


Abb. 3: Darstellung des Untersuchungsablaufes

Die Abbildung zeigt am Zeitstrahl die neun Messzeitpunkte sowie die jeweils durchgeführten Untersuchungen.

3.1.5 Untersuchte Parameter und Messmethoden

Die Überwachung, Erfassung aller Daten und Blutentnahme erfolgt stets durch die gleiche Untersucherin. Die Laboruntersuchungen werden im Labor der Klinik für Kleintiere sowie der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig durchgeführt.

3.1.5.1 Herz-Kreislauf-Funktionen

Es erfolgt eine kontinuierliche Überwachung von Herzfrequenz und –rhythmus (Elektrokardiogramm) mit Hilfe eines Multifunktionsgerätes²¹. Der Herzrhythmus wird im Hinblick auf das Auftreten eines Sinusrhythmus, einer respiratorischer Arrhythmie sowie einer Sinusbrady- und –tachykardie beurteilt. Darüber hinaus sollen pathologische Herzrhythmen wie atrio-ventrikuläre Blöcke und Extrasystolen aufgezeichnet werden. Zusätzlich erfolgt eine Auskultation des Herzens mittels Standardstethoskop²².

²¹ Criticon DINAMAP™ PLUS Multifunktionsmonitor, Johnson & Johnson Medical Inc. Norderstedt

²² 3 M™ Lithmann® Stethoskop Classic II S.E.

Die Pulsqualität wird mittels Palpation der Pulswelle der Arteria femoralis erfasst. Die Beurteilung erfolgt als kräftig, mäßig kräftig, schwach, nicht palpabel. Daneben wird auf das Vorliegen eines Pulsdefizites geachtet.

Der systolische und diastolische Blutdruck wird nicht invasiv, indirekt oszillometrisch mit dem erwähnten Multifunktionsgerät²¹ ermittelt. Die Druckmanschette wird vorzugsweise an der Vordergliedmaße im Bereich des Unterarms (A. ulnaris) angebracht, als weitere Messorte dienen die Hintergliedmaße (A. saphena) proximal des Sprunggelenkes sowie bei einem Patienten die Schwanzarterie (A. coccygea). Bei jedem Patienten bleibt die pädiatrische Druckmanschette²³ für einen Gliedmaßenumfang von 8 bis 13 Zentimeter während der gesamten Untersuchung in der gleichen Lokalisation, Messintervalle liegen bei zwei Minuten.

3.1.5.2 Atmungsapparat

Die Erfassung der Atemfrequenz erfolgt zum festgelegten Messzeitpunkt durch Auszählen der Thoraxbewegung. Mit Hilfe der Auskultation sollen abnormale Atemgeräusche identifiziert werden. Zusätzlich werden arterielle Blutgasuntersuchungen durchgeführt.

3.1.5.3 Schleimhautfarbe und kapilläre Rückfüllungszeit

Diese wird subjektiv an der konjunktivalen und buccalen Schleimhaut beurteilt. Es findet eine Unterscheidung in gerötet, rosa, blassrosa und blass statt. Die kapilläre Rückfüllzeit wird im Bereich des buccalen oder gingivalen Gefäßbettes ermittelt.

3.1.5.4 Innere Körpertemperatur

Die innere Körpertemperatur wird mit einem kommerziellen Digitalthermometers²⁴ zu den festgelegten Messzeitpunkten ermittelt.

3.1.5.5 Sedationsgrad

Der Sedationsgrad wird mit einem numerischen System (kumulativer Sedationsscore) als modifizierte mehrdimensionale Schätzskala (AMBUEL et al. 1992, ANSAH et al. 2000, TAKECKE 2002, MURRYA et al. 2004) erfasst. In 13 unterschiedlichen Beurteilungskriterien mit 2-4teiligen Subskalen erfolgt jeweils eine Zuordnung von Punkten. Die Summenbildung ergibt einen numerischen Schätzwert für den Sedationsgrad von maximal 33 Punkten (Tab. 5, Tab. 6). Anhand dieses Punktwertes erfolgt eine nachfolgende Klassifizierung der Stärke der Sedation (Tab. 7).

²³ Dura Cuff™ Infant, Johnson & Johnson Medical, Norderstedt

²⁴ VT 1831 Veterinary Thermometer microlife®, Heerbrugg; Schweiz

Tab. 5: Numerische Schätzskala für den Sedationsgrad

Angegeben ist die numerische Schätzskala modifiziert nach AMBUEL et al. (1992), ANSAH et al. (2000), TACKE (2002) sowie MURRYA et al. (2004) zur Beurteilung des Sedationsgrades für alle untersuchten Tiere.

Kriterium	Beschreibung	Punkt
Bulbusstand	normal (zentral)	0
	beginnende Rotation	1
	komplett wegrotiert	2
	untypische Bulbustellung- Strabismus, Nystagmus	-1
Lidreflex	spontan vorhanden	0
	nicht spontan, aber auslösbar	1
	schwach auslösbar	2
	nicht auslösbar, ausgefallen	3
Augenöffnung	spontan	0
	nach Ansprache oder Berührung	1
	nach Schmerzstimulation	2
	völlig fehlend	3
Reaktion auf Reizung der Nase	Wegziehen des Kopfes	0
	verminderte Reaktion	1
	fehlende Reaktion	2
Schluckreflex	vorhanden	0
	fehlend	1
Kiefertonus	normal	0
	geringgradig vermindert	1
	stark vermindert	2
	kein Tonus	3
Reaktion auf Zug an Zunge	Wegziehen von Zunge und Kopf	0
	Wegziehen der Zunge	1
	Rollen der Zunge	2
	keinerlei Reaktion	3
Reaktion auf Berührung	aufwachen, Ausweichen	0
	keine Reaktion	1
Reaktion auf Akustik (Klatschen, Ansprechen)	stark/ normal	0
	schwach vermindert	1
	stark vermindert	2
	keine Reaktion wahrnehmbar	3
Reaktion auf Beugung und Streckung der Gliedmaßen	Tier hält gegen, zieht zurück (normal)	0
	verminderte Reaktion, verminderter Tonus	1
	fehlende Reaktion, fehlender Tonus	2

Fortsetzung Tabelle 6: Numerische Schätzskala für den Sedationsgrad

Kriterium	Beschreibung	Punkt
Wachzustand	völlig wach	0
	dösend	1
	flach schlafend	2
	tief schlafend	3
Ansprechbarkeit (Reaktion auf Geräusche)	ansprechbar	0
	reduziert ansprechbar	1
	nicht ansprechbar	2
Lage, Haltung	normal	0
	Seitenlage, aber Aufstehen bzw. -versuche spontan oder nach Manipulation mit Schwierigkeiten	1
	Seitenlage, Kopfdrehen und -heben für eine Weile möglich, schwache Aufstehversuche, unmöglich aufzustehen	2
	Seitenlage, Kopfheben knapp über den Boden möglich, Aufrechterhalten des Kopfes nicht möglich, rasches Herabsinken, keine Aufstehversuche	3
	Seitenlage, keine Aufstehversuche oder Kopfheben vom Grund	4
Bewegung	> 6 Bewegungen pro Minute	0
	3-6 Bewegungen pro Minute	1
	1-2 Bewegungen pro Minute	2
	0 Spontanbewegungen pro Minute	3
Maximale Punktzahl		33

Tab. 7: Sedationsstärke abhängig vom erreichten numerischen Sedationsgrad

Sedationsgrad	Sedationsstärke
0- 2	wach
3-10	leicht sediert
11-23	mäßig sediert
24-30	stark sediert
31-33	komplett sediert

3.1.5.6 Schmerzgrad

Die Einschätzung des Schmerzgrades erfolgt über eine Schmerzskala der Universität von Melbourne (University of Melbourne Pain Scale), einer kumulativen Schätzskala in modifizierter mehrdimensionaler Form von FIRTH und HALDANE (1999). Diese Skala beinhaltet neben physiologischen Daten, Verhaltensweisen auch die Reaktion auf Berührung von Wunden. Den Beurteilungskriterien mit maximal 3 Subskalen sind ebenfalls Punkte zugeordnet (Tab. 8). Die Summenbildung ergibt einen numerischen Schätzwert für den Schmerzgrad von maximal 27 Punkten. Aus dieser Summe an Schmerzpunkten erfolgt eine Klassifizierung der Schmerzstärke (Tab. 9).

Tab. 8: University of Melbourne Pain Scale nach FIRTH und HALDANE (1999)

Angegeben ist die verwendete numerische Schätzskala zur Beurteilung des Schmerzgrades.

Kriterium	Beschreibung	Punkt
Physiologische Daten	in der Norm	0
a		
b	dilatierte Pupillen	2
c	prozentuale Zunahme der Herzfrequenz relativ zur Voruntersuchung	
	> 20 %	1
	> 50 %	2
	> 100 %	3
d	prozentuale Zunahme der Atemfrequenz relativ zur Voruntersuchung	
	> 20 %	1
	> 50 %	2
	> 100 %	3
e	Rektaltemperatur überschreitet Referenzbereich	1
f	Salivation	2
Reaktion auf Palpation	keine Veränderungen zur Voruntersuchung	0
	schützt sich (zurückziehend), reagiert beim Berühren	2
	zieht sich vor Berührung zurück, reagiert vor Berühren	3
Aktivität	immer noch schlafend	0
	halbansprechbar	0
	wach	1
	fressend	0
	ruhelos (kontinuierlich wandernd, auf und nieder gehend)	2
	sich rollend und zappelnd, Wälzen	3
Status mentale	ergeben, gehorsam, demütig	0
	offen-freundlich	1
	argwöhnisch, vorsichtig	2
	aggressiv	3
Haltung a	beschützend, betroffenes Gebiet schützend	2
b	Seitenlage	0
	Brust-Bauchlage	1
	sitzend oder stehend, kopf angehoben	1
	stehend, Kopf gesenkt	2
	sich bewegend	1
	abnormale Positionen (bspw. Betende Position, gekrümmt, zurückschauend)	2
Vokalisation (ohne Bellen im Wachsinn)	keine Lautäußerung	0
	laut bei Berührung	1
	intermittierende Lautäußerung	2
	kontinuierliche Lautäußerung	3
Maximale Punktzahl		27

Tab. 9: Darstellung der Schmerzstärke in Abhängigkeit vom erreichten numerischen Schmerzpunkt

Scorepunkte	Schmerzhaftigkeit
0	nicht schmerzhaft
1-10	leicht schmerzhaft
11-20	mittelgradig schmerzhaft
21-27	hochgradig schmerzhaft

3.1.5.7 Einschlaf- und Aufwachverhalten

Alle Patienten werden entsprechend ihres Verhaltens in der Einschlaf- und Aufwachphase beurteilt und in die Kategorien ruhig, leicht oder stark erregt (modifiziert nach BECKER 1995, Tab. 10) eingestuft.

Tab. 10: Beurteilung der Einschlaf- und Aufwachphase in der Untersuchung

In der Tabelle werden die Kriterien beschrieben, die das Einschlaf- und Aufwachverhalten repräsentieren.

Kriterium	Einschlafphase	Aufwachphase
ruhig	Ablegen ohne Abwehrbewegungen oder Exzitationen	entspanntes ruhiges Aufwachen
leicht erregt	leichte Unruhe, Fluchtbewegungen, Zuckungen, leichte Lautäußerungen	leichte Unkoordiniertheit, Desorientiertheit, Jammern, Jaulen
stark erregt	starke Unruhe, Krampfanfälle, Kläffen, Aggressivität	Hochschnellen, Panik, Krampfanfälle, Verhaltensänderungen

Darüber hinaus wird während der Einschlaf- und Aufwachphase zusätzlich das Auftreten von Lautäußerungen sowie Muskelzuckungen und Anfällen erfasst.

Die Zeit bis zum Kopfheben nach Beginn der Untersuchung (Ablegen im Aufwachraum) wird ermittelt. Dieser Zeitpunkt wird als Beginn des Aufwachens definiert.

3.1.5.8 Blutuntersuchungen

3.1.5.8.1 Blutprobenentnahme und Probenverarbeitung

Die venöse Blutprobenentnahme geschieht stets unabhängig von der Medikamentenapplikation durch Venenpunktion der Vena cephalica antebrachii oder der Vena saphena parva. Für die hämatologischen Untersuchungen werden etwa 0,5 ml Blut in einem mit Kalium-EDTA-versetzten Röhrchen²⁵ aufgefangen und unmittelbar nach Entnahme untersucht.

²⁵ Kalium-EDTA-Röhrchen Fa. Sarstedt, Numbrecht

Für die klinisch-chemische Aufarbeitung werden circa 2 ml Blut in einem mit Lithiumheparin²⁶-versetzten Röhren gesammelt und unverzüglich zentrifugiert²⁷, das Plasma abpipettiert und danach bis zur am selben Tag erfolgenden Untersuchung bei +2 bis +8 °C kühl gelagert.

Zur Analyse der Blutgase und des Säure-Basen-Status werden über die Arteria dorsalis pedis etwa 1 ml arterielles Blut möglichst luftfrei in EDTA-versetzte Blutgasanalyseröhrchen²⁸ entnommen und unverzüglich untersucht.

3.1.5.8.2 Hämatologische Untersuchung

Diese umfassen die Ermittlung der Zahl an roten und weißen Blutzellen sowie der Blutplättchen, des Hämoglobingehaltes sowie des Hämatokrits. Diese Bestimmungen erfolgen mit einem handelsüblichen Hämatologiegerät²⁹ mittels Impedanz-Messung. Diese Untersuchungen werden vor Beginn der Untersuchungen (0'-Wert) und nach 60 Minuten (60'-Wert) durchgeführt.

3.1.5.8.3 Klinisch chemische Untersuchungen

Die blutchemischen Parameter (Harnstoff-, Kreatinin-, Gesamteiweiß-, Albumin- und Glukosekonzentration) wie auch die Konzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid und Magnesium werden mit einem Laborautomat³⁰ in der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig bestimmt. Die Elektrolyte werden mittels ionensensitiven Elektroden erfasst. Alle anderen Messungen erfolgen mittels photometrischer Messung. Weiterhin gehen die Enzymaktivität der Alanin-Amino-Transferase (Leberparenchym) sowie der Alkalischen Phosphatase (Galle-ableitendes System) bei 37 °C durch kinetische Enzymmessungen in die Untersuchung ein. Die Entnahmezeitpunkte wurden vor Gabe des Medikamentes (0-Wert) und nach 60 Minuten (60'-Wert) festgelegt.

3.1.5.8.4 Analyse von Blutgasen und Säure-Base-Status

Zur Auswertung kommen der arterielle Sauerstoff- und der Kohlendioxidpartialdruck, die Sauerstoffsättigung, der pH-Wert, der aktuelle Basenüberschuss sowie die Konzentration an Standardbikarbonat. Diese Untersuchungen erfolgen temperatur- und hämoglobinkorrigiert mit einem handelsüblichen Blutgasanalysegerät³¹. Die Hämoglobinkonzentration wird mit einem Mehr-Wellenlängen-Oximeter³² ermittelt.

²⁶ Lithium-Heparin-Röhrchen, Fa. Sarstedt Numbrecht

²⁷ Labofuge, Fa. Kendro Laboratory Products GmbH, Hanau (Verfahren: 10 Minuten 3500 Umdrehungen)

²⁸ PICO™50 Probennehmer für arterielles Blut, Aspirationsspritze, Fa. Radiometer

²⁹ Automatisches Hämatologie-Analysegerät, Fa. Scil animal care company GmbH, Viernheim bzw. ABX Hematologie, Montpellier Cedex, Frankreich

³⁰ Hitachi 912, Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland

³¹ ABL 5 Radiometer Copenhagen, Radiometer Medical A/S, Copenhagen Denmark

³² OSM 3 Fa., Radiometer Medical A/S, Copenhagen Denmark

3.1.5.8.5 Referenzbereiche

Die Referenzbereiche entsprechen den Angaben von KRAFT und Dürr (1999) sowie der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik Gießen. Die Angaben sind dem Anhang zu entnehmen (Tab. 16, Tab. 17 und Tab. 18).

3.1.6 Nebenwirkungen

Entsprechend den Erfahrungen aus der Humanmedizin soll insbesondere auf Wirkungen am Herzen (Bradykardie, Herzrhythmusstörungen), Blutdruck (Steigerung oder Senkung), auf die Eingeweide (Speicheln, Erbrechen und Durchfall, Harndrang) und auf die Augen (Miosis) geachtet werden. Auch werden das Auftreten von Myoklonien oder Anfällen erfasst und in die Auswertung aufgenommen.

3.1.7 Statistische Auswertung

Die vorliegenden Ergebnisse wird mit dem Statistikprogrammpaket SPSS³³ statistisch bearbeitet.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgt in den beiden Anästhesiegruppen aufgrund der kleinen Gesamtstichprobengröße mit dem W-Test nach SHAPIRO-WILK (JANSSEN u. LAATZ 2005).

Bei nicht normalverteilten Daten wird für die Untersuchung der Unterschiede der Lageparameter zwischen Physostigmin-behandelten (Verum) und -unbehandelten Tieren (Placebo) innerhalb der Anästhesiegruppen (DLA, ALA) der U-Test nach MANN-WHITNEY angewendet. Bei Vergleich zwischen den vier Untersuchungsgruppen wird der H-Test nach KRUSKAL-WALLIS vorgeschaltet. Für normalverteilte Daten wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Ist die Voraussetzung der Homogenität der Varianz nicht erfüllt, wird als Alternative der Brown-Forsythe-Test gewählt. Sollen Unterschiede innerhalb des Narkoseregimes zwischen Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren identifiziert werden, wird der t-Test für unpaare Stichproben angewendet.

Um die Einflüsse der untersuchten Parameter und die Bedeutung der verschiedenen Gruppen auf den zeitlichen Verlauf der metrische Daten zu untersuchen, wird eine Varianzanalyse für Messwertwiederholungen (HARTUNG 1989, HARTUNG und ERPELT 1992) durchgeführt. So dass als Faktoren die Zeit, die Gruppe und die Wechselwirkungen zwischen Zeit und Gruppe vorliegen. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße im Vergleich zur Anzahl der Messwiederholungsstufen wird ein univariater Ansatz gewählt (KIRK 1982). Ist die Voraus-

³³ SPSS 13.0 Fa. SPSS Inc., Chicago Illinois, USA

setzung der Sphärität für die Anwendung des univariaten Ansatzes nicht erfüllt, wird mit der Greenhouse-Geisser-Korrektur gearbeitet (MAXWELL und DENLANEY 1990).

Bei Nachweis signifikanter Unterschiede im zeitlichen Verlauf zwischen den zwei Gruppenpaaren (Zwischensubjekteffekt-Faktor Gruppe) werden diese mittels Mann-Whitney-Test näher lokalisiert. Bei Nachweis von Unterschieden innerhalb der Gruppen über die Zeit wird bei nicht normalverteilten Daten der Rangtest nach Friedman eingesetzt. Ist in diesem Globaltest ein signifikanter Unterschied vorhanden, wird diesem mit Hilfe des Wilcoxon-Testes nachgegangen. In diesem Falle erfolgt eine Korrektur der Ergebnisse nach Bonferroni, um falschpositive Ergebnisse aufgrund der hohen Anzahl an Tests (acht Anschluss-tests pro Parameter) auszuschließen. Bei normalverteilten Daten wird als Test ein gepaarter t-Test (Test für abhängige Stichproben; nur Hämatologie und klinische Chemie) durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wird mit $\alpha=0,05$ festgelegt. Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p<0,001$ gelten als hochsignifikant, $p<0,01$ als sehr signifikant und $p<0,05$ als signifikant.

Die numerische Darstellung der Ergebnisse erfolgt bei normal- und nicht normalverteilten Daten unter Angabe von arithmetischem Mittel und Standardabweichung sowie Median und Perzentilen (25 %-, 75 %-Perzentil), aber auch Minimum- und Maximumwert. Dies soll die Einschätzung und den Vergleich der Ergebnisse erleichtern.

Die graphische Darstellung der kontinuierlichen und wiederholt gemessenen Daten erfolgt als Mittelwert und Standardabweichung. Sowohl normal, als auch nicht normalverteilte Daten werden in dieser Form angegeben, da somit ein Vergleich zwischen normal- und nicht normalverteilt möglich ist und die lineare Darstellung bei derartigen Datenerfassungen vom Leser in der Regel besser erfassbar ist. Die Darstellung einzelner nicht normal verteilter Daten erfolgt als Box-and-Whisker-Plots.

4 Ergebnisse

4.1 Biographische Daten

4.1.1 Alter

Das Alter der Tiere schwankt um einen Medianwert in der Grundgesamtheit (n=40) von 3,5 Jahren (25 %-Perzentil 1 Jahr, 75 %-Perzentil 5 Jahre). Das älteste Tier ist 10 Jahre, das jüngste 6 Monate alt. Obwohl die Physostigmin-behandelten Tiere der DLA-Gruppe im Median ein Jahr jünger sind als die unbehandelten Tiere besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. Es bestehen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Verum- und Placebo-Tieren der ALA-Gruppe (Tab. 19).

4.1.2 Geschlecht

Von den untersuchten 40 Patienten sind 27 Tiere (67,5 %) männlich und 13 Tiere (32,5 %) weiblich. Vier der dreizehn weiblichen Tiere sind kastriert (entspricht 10 % der Gesamtzahl und 30 % der weiblichen Tiere). Auch 4 Tiere in der Gruppe der männlichen Tiere sind kastriert (ebenfalls 10 % der Gesamtzahl und etwa 15 % der männlichen Tiere, Tab. 11).

Tab. 11: Geschlechtsverteilung der einzelnen Untergruppen sowie Darstellung der Anzahl kastrierter Tiere in den Untergruppen

Dargestellt sind die Anzahl männlicher und weiblicher Tiere pro Untergruppe sowie der Anteil kastrierter Tiere.

	DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
männlich	5	7	9	6
 kastriert	1	1	2	0
weiblich	5	3	1	4
 kastriert	2	1	0	1

Weder in der DLA noch in der ALA-Anästhesie können signifikante Unterschiede zwischen den behandelten und unbehandelten Tieren hinsichtlich der Geschlechterverteilung ermittelt werden.

4.1.3 Körpermasse

Die Körpermasse der Tiere liegt im Median bei 36,5 kg. Die untersuchten Tiere wiegen zwischen 21 und 76 Kilogramm. Signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppe DLA und ALA bei Vergleich der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere bestehen nicht (Tab. 20).

4.1.4 Rasse

In die Untersuchung sind Hunde 14 verschiedener Rassen sowie einige Mischlingshunde einbezogen worden (Tab. 3, Tab. 21). Die Untergruppen DLA_{Verum} und DLA_{Placebo} unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihrer Rasseverteilung. Dies gilt ebenfalls für die Untergruppen ALA_{Verum} mit ALA_{Placebo}.

4.1.5 Art der Untersuchung und Operation

Deutlich dominierend sind orthopädische Eingriffe (28 Tiere). Operationen am Knie (15 Tiere, 37,5 %) sind am häufigsten vertreten. Danach folgen Operationen am Ellbogengelenk (10 Tiere, 25 %). Bei zwei Tieren wird eine einseitige Femurkopf-Hals-Resektion durchgeführt und bei einem weiteren Tier wird eine Schultergelenksinstabilität versorgt. Vier Patienten werden aus diagnostischen Gründen anästhesiert (drei Tiere zur Sonographie und Computertomographie der Schulter, ein Tier zur Kniegelenksarthroskopie). Bei zwei Patienten muss eine Fraktur versorgt werden und bei einem Patienten ein Implantat entfernt. Weichteil-Operationen erfolgen bei zwei Tieren (Kastration eines abdominalen Kryptorchiden, Perinealhernie). Bei drei Tieren müssen aufgrund chronischer Veränderungen Hautareale entfernt werden (zwei Tiere mit einer Zehenamputation, ein Tier mit einer Hautveränderung am Oberschenkel) (Tab. 22).

4.1.6 Anästhesie- und Operationszeit

Die Narkosezeit liegt in der Grundgesamtheit im Median bei 2,5 Stunden (Operationszeit 1,5 Stunden). Das 25 %-Perzentil in der Grundgesamtheit orientiert sich um 1,75 Stunden Anästhesiezeit (Operationszeit 1 Stunde) und das 75 %-Perzentil bei 3 Stunden Anästhesiezeit (Operationszeit 2 Stunden).

Weder im Vergleich der Physostigmin-behandelten Tiere mit den -unbehandelten Tieren der DLA-Gruppe, noch im ALA-Narkoseregime können signifikante Unterschiede festgestellt werden (Tab. 23).

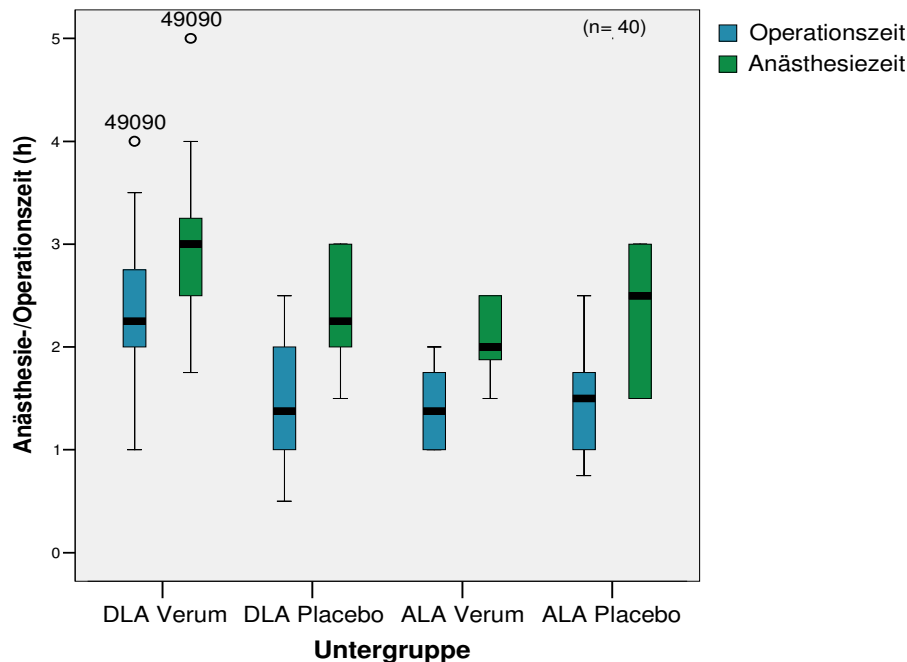


Abb. 4: Narkose- und Operationszeit aller teilnehmenden Tiere

Die x-Achse repräsentiert die einzelnen Untergruppen, die y-Achse stellt Anästhesie- sowie Operationszeit dar. Blau dargestellt ist die Operationszeit und grün die Anästhesiezeit.

4.1.7 Lokal- und Regionalanästhesien, Schmerzmittelapplikation

In der Gruppe DLA_{Verum} wird vier der zehn Patienten aufgrund einer Operation an den Hintergliedmaßen vor Operationsbeginn eine Epiduralanästhesie verabreicht. Drei Patienten der Gruppe DLA_{Placebo} sowie je zwei Patienten der beiden ALA-Gruppen erhalten eine Epiduralanästhesie.

Zur postoperativen Schmerzlinderung nach intraartikulären Eingriffen im Ellbogengelenk erhalten in der ALA_{Verum} -Gruppe zwei Patienten eine Lokalanästhesie. In Gruppe DLA_{Placebo} und ALA_{Placebo} wird das Ellbogengelenk bei jeweils einem Patienten lokal anästhesiert. In der DLA_{Verum} -Gruppe erhält kein Patient eine Gelenkanästhesie. Als weitere schmerzlindernde und entzündungshemmende Behandlung wird 9 von 10 Hunden der Gruppen DLA_{Verum} und DLA_{Placebo} sowie 8 der 10 Tiere in der ALA_{Verum} - und ALA_{Placebo} -Gruppe ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (Carprofen³⁴ 4 mg/kg KM subkutan) früh intra operationem verabreicht.

³⁴ Rimadyl[®], Fa. Pfizer GmbH, Karlsruhe

4.1.8 Einsatz von Anticholinergika

Alle Tiere erhalten mit dem Kombinationspräparat L-Polamivet® sowohl Levomethadon als auch das Anticholinergikum Fenpipramid (0,025 +/-0,0125 mg/kg KM) zur Einleitung intravenös verabreicht. Darüber hinaus benötigen vier Tiere Atropin³⁵ zur Behandlung einer bestehenden Bradykardie³⁶ (0,025 +/-0,0125 mg/kg KM). Nähere Angaben siehe Herzrhythmus 4.2.1.

4.1.9 Einsatz von Inhalationsanästhetika und Injektionsanästhetika

Allen Patienten wird während der Operation oder Diagnostik als Inhalationsanästhetikum Isofluran (siehe Kap. 3.1.3) in einer Dosierung von 1,1 +/-0,6 Vol.-% in der inspiratorischen Atemluft verabreicht. Bei allen Tieren im ALA-Narkoseregime wird zum Erreichen der Intubationsfähigkeit als zweites Sedativum Diazepam⁶ (0,5 mg/kg KM) injiziert. Die untersuchten Tiere erhalten ebenfalls mindestens einmal zusätzlich die Kombination Ketamin⁹ und Xylazin¹⁰ intravenös. In den DLA-Gruppen erhält jeweils ein Tier aus der Verum- und Placebo-Gruppe unmittelbar vor Beginn der Untersuchung Ketamin und Xylazin aufgrund des plötzlichen unvermittelten nicht kontrollierbaren Hochschnellens nach Ablegen im Aufwachraum. In der ALA_{Verum}-Gruppe muss Ketamin-Xylazin (Ketamin 1-1,5 mg/kg, Xylazin 0,1-0,15 mg/kg KM) bei drei Hunden verabreicht werden und in der Placebo-Gruppe bei einem weiteren Tier.

4.2 Vitalparameter

4.2.1 Herzfrequenz, -rhythmus und Pulsqualität

Die **Herzfrequenzen** aller Tiere liegt über die gesamte Untersuchung im Median zwischen 62 und 85 Schlägen pro Minute (Tab. 24). Es werden Minimalwerte bis 40 Schläge pro Minute und Maximalherzfrequenzen um 132 Schläge pro Minute erreicht. Einige Tiere weisen über wenige Sekunden Herzfrequenzen von 26 bis 32 Schlägen pro Minute beziehungsweise maximale Werte bis 240 Schlägen pro Minute auf.

Die Herzfrequenz der DLA_{Verum}-Tiere beträgt im Median 65 bis 84 Schläge pro Minute. Sie sinkt initial von 75 Schlägen pro Minute auf 67 Schläge pro Minute nach 60 Minuten, um schließlich bis zum Untersuchungsende wieder auf 85 Schläge pro Minute anzusteigen.

³⁵ Atropinsulfat^R Braun 0,5 mg (0,5 mg/ml) Fa. Braun Medical AG, Melsungen

³⁶ Bradykardie, hier festgelegt als Herzfrequenz unter 40 Schläge pro Minute

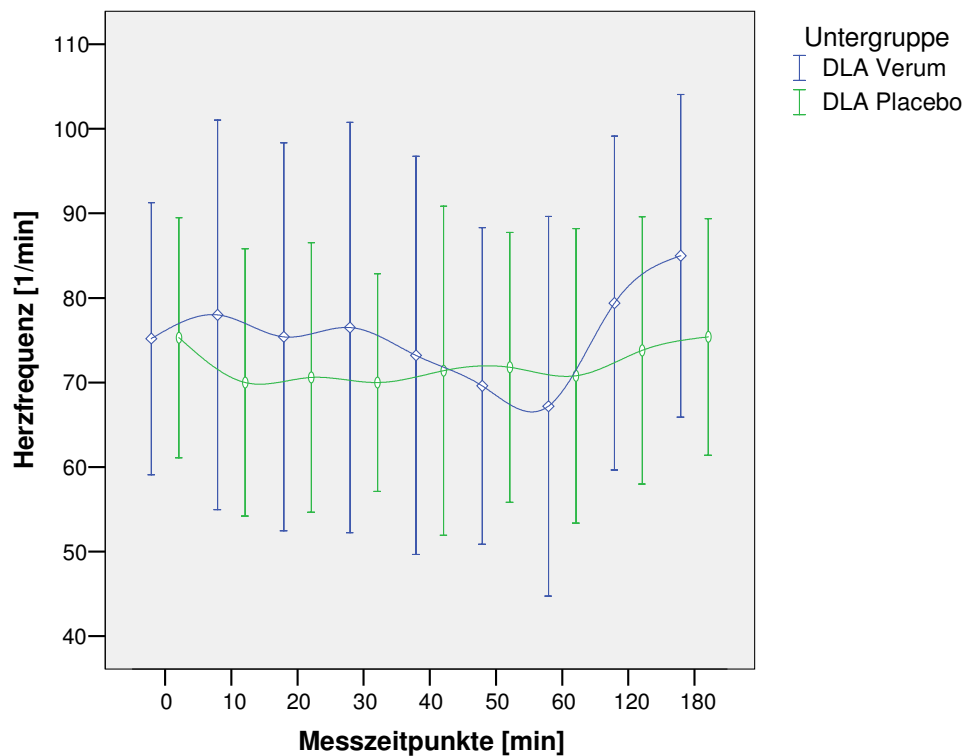


Abb. 5: Herzfrequenz der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Herzfrequenz [min^{-1}] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und -unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie ($n=20$).

Signifikante Unterschiede zwischen den nacheinander folgenden Messzeitpunkten sind nach Korrektur durch Bonferroni nicht nachweisbar (Tab. 32).

Die Herzfrequenz der $\text{DLA}_{\text{Placebo}}$ -Gruppe bewegt sich zwischen einem Median von 65 und 74 Schläge pro Minute. Während der gesamten Untersuchung bleibt sie konstant.

Für die DLA-Anästhesie bestätigt die zweifaktorielle Varianzanalyse für Messwertwiederholungen den parallelen und konstanten Verlauf der beiden Herzfrequenzen der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere (Abb. 5, Tab. 31).

Die Herzfrequenz der $\text{ALA}_{\text{Verum}}$ -Tiere beträgt im Median 62 bis 82 Schläge pro Minute. Eine ähnlich enge Herzfrequenzspanne kann für die $\text{ALA}_{\text{Placebo}}$ -Gruppe (Median 72-82 Schläge pro Minute) ermittelt werden. Der Kurvenverlauf beider Gruppen ist konstant und parallel (Abb. 6).

Beziehungen der Herzfrequenz mit der Zeit, zwischen den Gruppen (Physostigmin-behandelt mit -unbehandelt) und zwischen Zeit und Gruppe werden durch die zweifaktorielle Varianzanalyse sowohl für die Diazepam-Levomethadon-Anästhesie als auch für die Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie ausgeschlossen (Tab. 31).

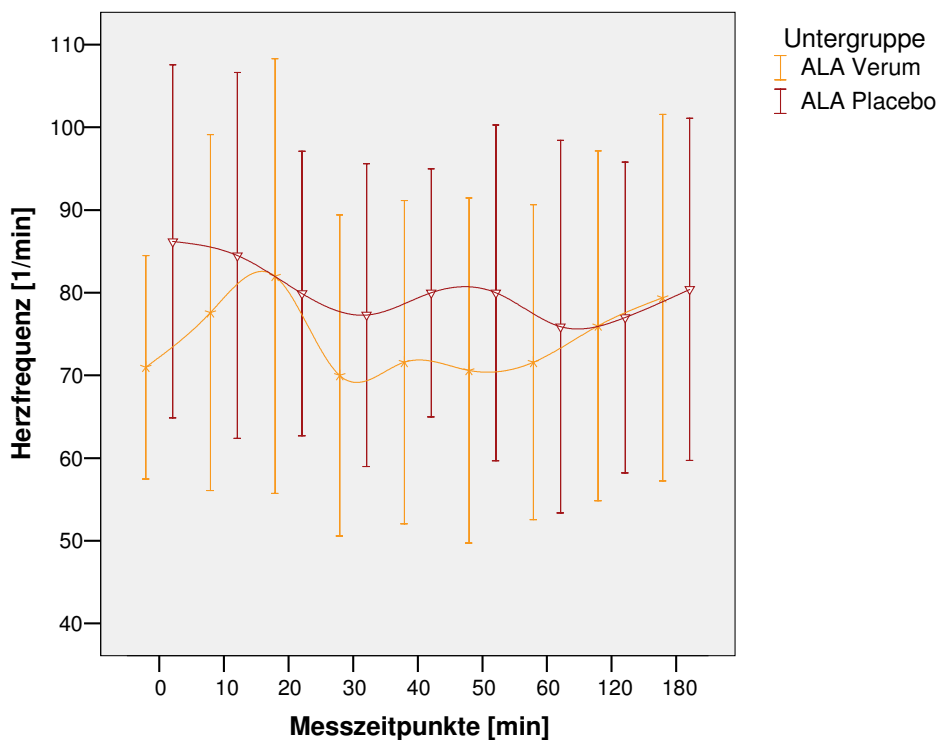


Abb. 6: Herzfrequenz der ALA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Herzfrequenz [min^{-1}] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie ($n=20$).

Herzrhythmus

In der Gruppe $\text{DLA}_{\text{Verum}}$ zeigen drei Patienten kurzzeitig eine starke Bradykardie (26 bis 34 Schläge pro Minute). Einer der Patienten entwickelt die Bradykardie unter der Applikation des Mittels. Hier wird die Kurzinfusion vorzeitig abgebrochen. Der zweite Patient wird nach etwa 20 Minuten bradikard und erhält intravenös Atropin ($0,025 \text{ mg/kg KM}$). Beim dritten Patienten tritt bereits zum Operationsende eine Bradykardie auf. Diese wird mit Atropin ($0,0125 \text{ mg/kg KM}$) behandelt. Drei Patienten der $\text{DLA}_{\text{Verum}}$ Gruppe reagieren mit einer deutlichen Sinustachykardie (bis 240 Schläge pro Minute) während des Aufwachens. Einer dieser drei Tiere zeigt nach Applikation des Mittels einen atrioventrikulären Block II. Grades für etwa 10 Minuten. In der Gruppe $\text{DLA}_{\text{Placebo}}$ können bei einem Patienten vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen festgestellt werden. In der $\text{ALA}_{\text{Placebo}}$ Gruppe zeigen zwei Hunde ebenfalls beim Aufwachen eine Sinustachykardie bis 200 Schläge pro Minute. Zwei Patienten der Gruppe $\text{ALA}_{\text{Placebo}}$ entwickeln erst sehr spät während der Untersuchung eine Bradykardie (nach 120 Minuten), welche mit Atropin behandelt werden musste. Zwei weitere Patienten zeigen sich in dieser Gruppe tachykard, wobei ein Patient kurzzeitig zusätzlich vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen zeigt (Tab. 12).

Tab. 12: Auftreten elektrokardiographischer Abweichungen in der Untersuchung

Dargestellt sind die beobachteten abnormalen EKG-Befunde als Gesamtzahl der Abweichungen und prozentuale Häufigkeiten sowie die Aufteilung nach Physostigmin-behandelt oder –unbehandelt. In der eckigen Klammer[k] steht die Anzahl bei Einbeziehung des Patienten, der vor Applikation des Mittels bradykard ist.

	Anzahl der Patienten (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Verum	Placebo
Sinusbradykardie	4 [5]	10 [12,5]	2 [3]	2
AV-Block	1	2,5	1	-
Sinustachykardie	7	15	5	2
Ventrikuläre Extrasystolen	2	5	-	2

Es können zu keinem Zeitpunkt hämo-dynamische Auswirkungen (Blutdruckabfall, schlechte Pulsqualität) beobachtet werden. Die beobachteten erniedrigten Herzfrequenzen können wie dargestellt mit Atropin korrigiert werden oder normalisieren sich ohne Medikation.

Die **Pulsqualität** ist im Mittel bei mäßig-kräftig bis kräftig (Tab. 25). Kein Patient besitzt bei den Untersuchungen einen schwachen oder nicht messbaren Puls.

In den Gruppen DLA_{Verum} , ALA_{Verum} und $ALA_{Placebo}$ kann eine leichte Verbesserung der Pulsqualität im zeitlichen Verlauf (Friedman-Test $p=0-0,0004$) beobachtet werden. Unterschiede bei der Untersuchung der aufeinander folgenden Messzeitpunkte innerhalb der Gruppen bestehen nicht. Sowohl die Kurven der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere der Diazepam-Levomethadon-Gruppe als auch die der Acepromazin-Levomethadon-Gruppe verlaufen parallel, jedoch nicht konstant. Unterschiede zwischen den Verum und Placebo-Tieren der DLA-Gruppe sind statistisch nicht vorhanden. Dies gilt auch für den Vergleich innerhalb der ALA-Gruppe (Tab. 33).

4.2.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck in den vier Untersuchungsgruppen liegt im Mittel zwischen 104 und 140 Millimeter Quecksilbersäule. Minimalwerte befinden sich bei 93 mmHg, Maximalwerte bei 201 mmHg. Zwei Patienten liegen mit dem systolischen Blutdruck unter 100 mmHg und drei weitere Patienten über 160 mmHg (Tab. 26).

Die Tiere der DLA_{Verum} -Untergruppe zeigen mediane systolische Blutdrücke zwischen 110 und 140 mmHg. Der Blutdruck steigt vom 0-Wert (Median 119 mmHg) bis zum 180-Minuten-Wert (Median 140 mmHg) statistisch signifikant an.

Der systolische Blutdruck der $DLA_{Placebo}$ -Gruppe liegt im Median bei etwa 121 bis 136 mmHg. Die Extremwerte liegen bei 93 und 201 mmHg. Eine leichte zeitliche Abhängigkeit wird statis-

tisch mittels FRIEDMAN-Test bestätigt ($p=0,005$), jedoch durch die Varianzanalyse abgelehnt (Tab. 34).

Die Kurven beider Untergruppen verlaufen nicht konstant (Abb. 7) und parallel. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der Physostigmin-behandelten mit den –unbehandelten Tieren der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie bestehen nicht (Tab. 35).

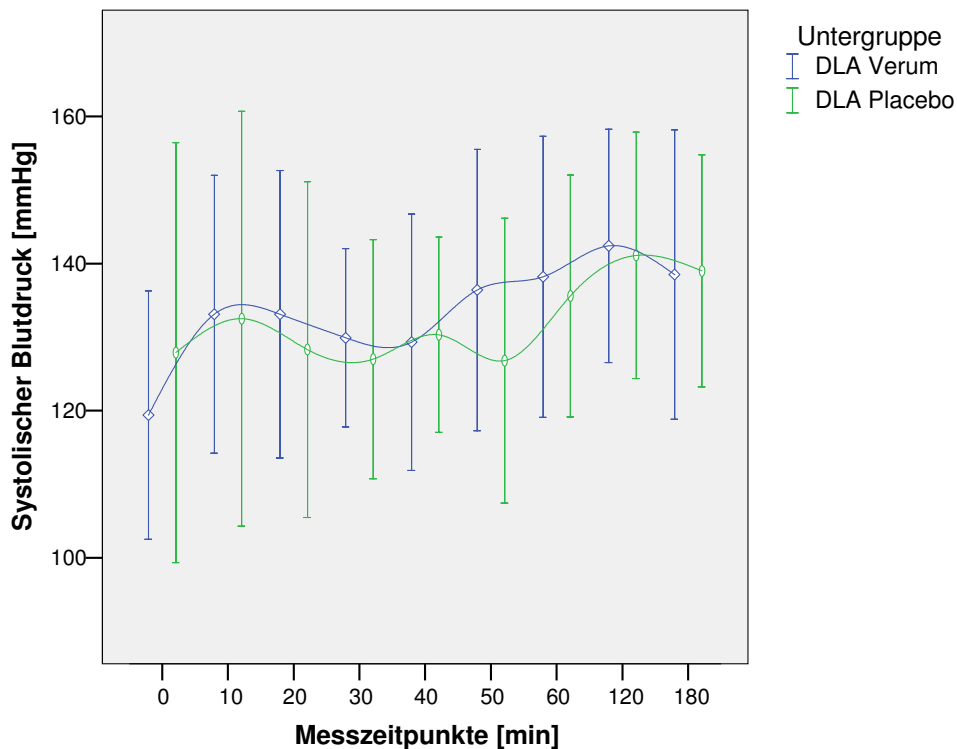


Abb. 7: Systolischer Blutdruck der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit des systolischen Blutdruckes [mmHg] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und –unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie ($n=20$).

Der Blutdruck der ALA_{Verum} -Tiere liegt im Median zwischen 105 und 120 mmHg. Auffällig ist, dass in dieser Untergruppe der Blutdruck ab etwa 10 Minuten bis etwa 50 Minuten nach Infusion der Testsubstanz tendenziell absinkt. Während der Initialdruck bei etwa 120 mmHg (Median) liegt, sinkt er nach Applikation des Mittels bis auf 105 mmHg (Median) ab, um danach langsam wieder anzusteigen (bis 114 mmHg). Diese zeitliche Abhängigkeit des Kurvenverlaufes lässt sich statistisch bestätigen ($p= 0,010$).

Die ALA_{Placebo} -Gruppe besitzt eine enge mediane Blutdruckspanne zwischen 111 und 120 mmHg. Nachdem der initiale Druck von 114 leicht auf 120 mmHg gestiegen ist, fällt er nachfolgend kontinuierlich wieder auf Werte um 110 mmHg. Eine Zeitabhängigkeit lässt sich

jedoch statistisch nicht belegen. Vergleicht man den Kurvenverlauf beider ALA-Untergruppen, so ist der Verlauf zwar konstant, aber nicht parallel (Abb. 8).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Physostigmin-behandelten und –unbehandelten Tieren können nur für das Acepromazin-Levomethadon-Narkoseregime in der zweifaktoriellen Varianz-analyse dargestellt werden. Die Physostigmin-behandelten Tiere besitzen einen etwa 10 bis 15 mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck als die unbehandelten Tiere für den Zeitraum 10 bis 50 Minuten (Tab. 35).

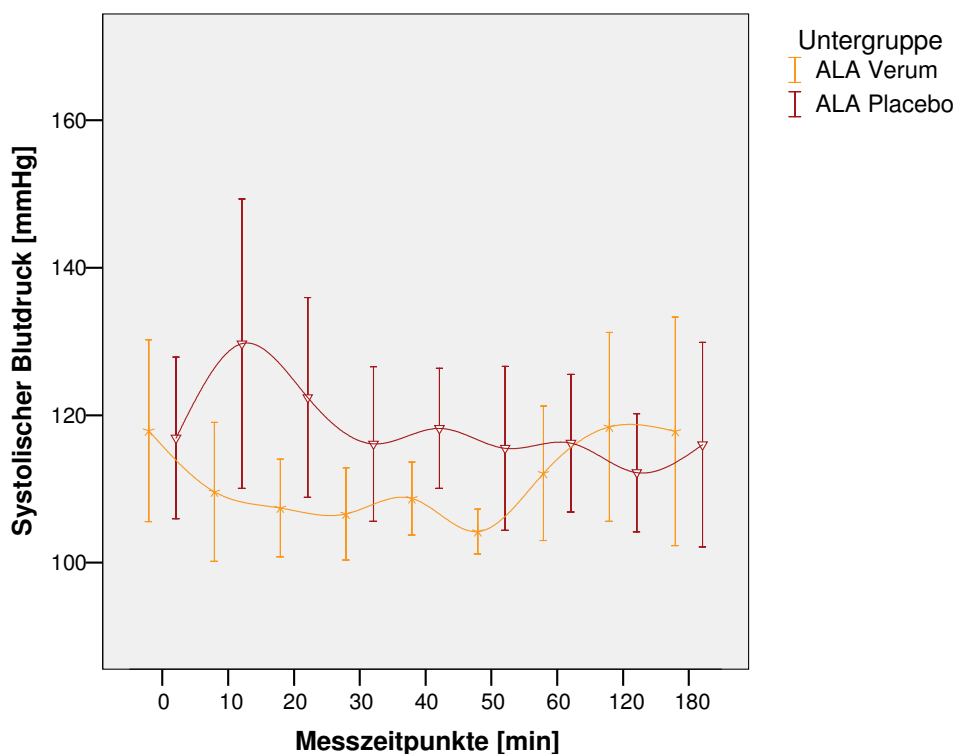


Abb. 8: Systolischer Blutdruck der ALA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit des systolischen Blutdruckes [mmHg] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Der diastolische Blutdruck der untersuchten Tiere schwankt um einen Median von 58 bis 86 mmHg. Die Minimalwerte liegen bei 47 mmHg und die Maximalwerte um 130 mmHg. Bei vier Tieren in den ALA-Gruppen sinkt der diastolische Blutdruck unter 50 mmHg (10 %) und bei weiteren zwei Tiere (5 %) befindet er sich oberhalb von 100 mmHg (Tab. 27).

Der Kurvenverlauf des diastolischen Blutdrucks beider DLA-Untergruppen verhält sich nahezu konstant und parallel über die Untersuchungszeit (Tab. 36). Er liegt in der DLA_{Verum}-Gruppe zwischen 68 und 86 mmHg und in der Untergruppe Placebo zwischen 68 und 82 mmHg. Obgleich auch in dieser Untergruppe die Tendenz zum Blutdruckanstieg mit Zu-

nahme der Zeit gegeben ist, ist dies nicht statistisch abzusichern (Tab. 36, Tab. 37).

Zum Untersuchungsbeginn kann in der ALA_{Verum} -Untergruppe der höchste diastolische Druck mit 70 mmHg festgestellt werden. Nach Abschluss der Physostigmin-Applikation sinkt der Blutdruck auf 58 mmHg ab und steigt nachfolgend langsam wieder auf Werte um 62 mmHg an. Dieser Kurvenverlauf kann statistisch nicht abgesichert werden.

Der diastolische Blutdruck in der ALA_{Placebo} -Gruppe steigt bis zur 20. Minute leicht an (von 67 auf 77 mmHg), um folgend auf Werte um 59 mmHg abzufallen. Die Varianzanalyse bestätigt die zeitliche Abhängigkeit für die ALA_{Placebo} -Gruppe (Abb. 22).

Vergleicht man den Kurvenverlauf der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere der ALA-Narkose, so ist dieser konstant aber nicht parallel. Zu den Messzeitpunkten 10 bis 40 Minuten besitzen die Physostigmin-behandelten Tiere einen um 10 bis 15 mmHg niedrigeren diastolischen Blutdruck als die -unbehandelten Tiere.

4.2.3 Atemfrequenz

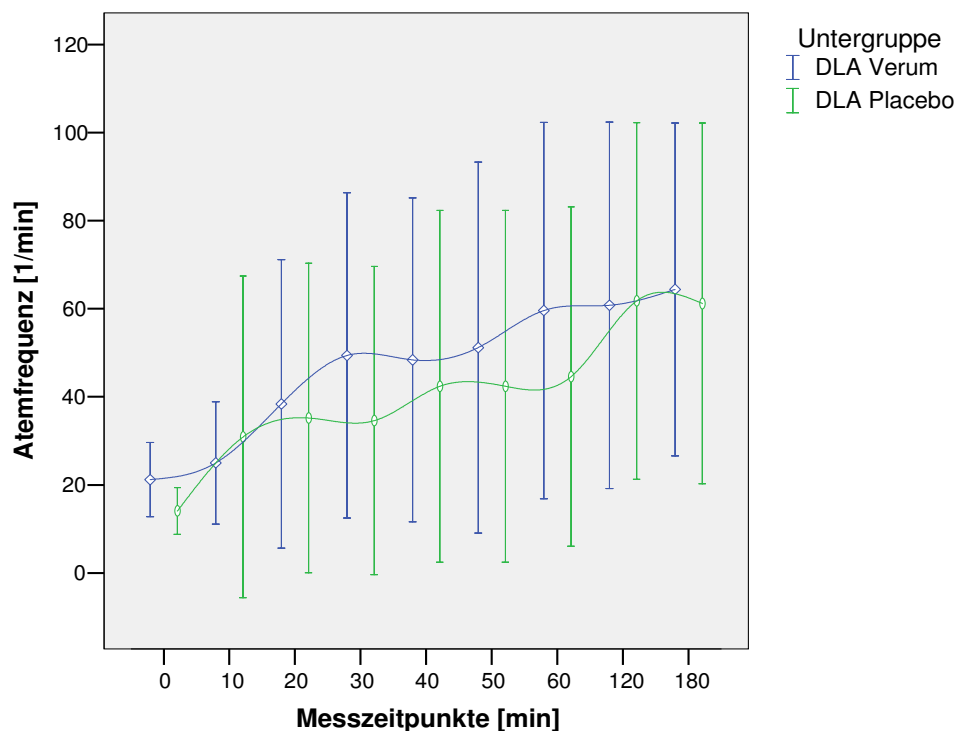


Abb. 9: Atemfrequenz der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Atemfrequenz [min^{-1}] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und -unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie ($n=20$). Hecheln wird stets mit einer Atemfrequenz von 100 Zügen pro Minute gleichgesetzt.

Die Atemfrequenz steigt vom Untersuchungsbeginn bis zu deren Ende an. Während die Mehrzahl der Fälle zum Zeitpunkt 0 noch ruhig atmet (Median 22 Züge pro Minute [min^{-1}]), zeigen zum Abschluss der Untersuchung der größte Teil der Patienten ein hechelndes Atmungsmuster. Die höchste Atemfrequenz wurde mit Hecheln gleichgesetzt (Frequenz ist gleich 100 Züge pro Minute). Der Minimalwert liegt bei acht Zügen pro Minute (Tab. 28).

In der $\text{DLA}_{\text{Verum}}$ -Gruppe liegt die Atemfrequenz zu Beginn der Untersuchung mit 22 Zügen pro Minute am niedrigsten und steigt danach mit Zunahme der Zeit an (Tab. 38, Tab. 39, Abb. 9). Der mediane Endwert beträgt 70 Züge pro Minute. Maximalwerte liegen bei 100 Zügen pro Minute. Auch in der Gruppe der unbehandelten Tiere dieses Narkoseregimes steigt die Atemfrequenz signifikant von 12 auf Werte über 60 Züge pro Minute an. Der Kurvenverlauf beider Untergruppen ist nicht konstant und parallel (Abb. 9).

Einen ähnlichen Kurvenverlauf wie die DLA-Gruppen zeigt die Gruppe der Physostigmin-behandelten Tiere der ALA-Narkose (Abb. 10)

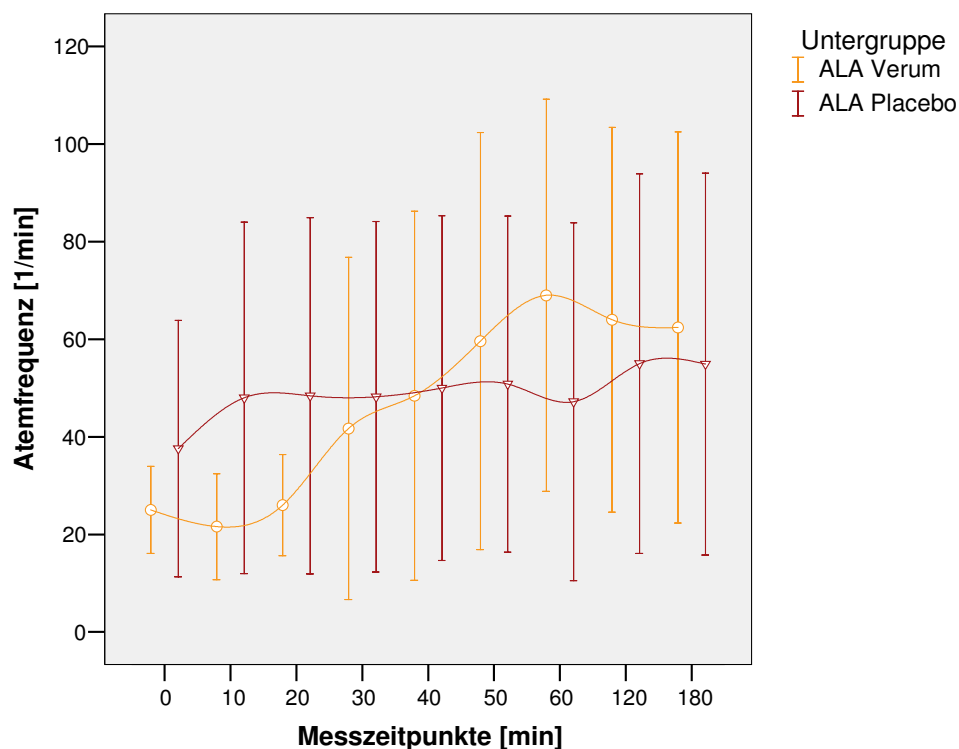


Abb. 10: Atemfrequenz der ALA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Atemfrequenz [min^{-1}] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie ($n=20$). Hecheln wird stets mit einer Atemfrequenz von 100 Zügen pro Minute gleichgesetzt.

Jedoch werden bereits nach 60 Minuten die höchsten Atemfrequenzen beobachtet. Auch hier verläuft die Kurve nicht konstant, sondern nimmt die Atemfrequenz tendenziell zu. Die Tiere der ALA_{Placebo}-Gruppe verhalten sich abweichend von den anderen Tieren der Untersuchung. Die Atemfrequenz dieser Gruppe bleibt während der gesamten Untersuchungszeit nahezu konstant bei Werten zwischen 26 und 30 Zügen pro Minute im Median.

Im Vergleich beider Kurven im zeitlichen Verlauf stellen sich diese als nicht parallel und nicht konstant dar (Abb. 11). In der ALA-Gruppe besitzen die Verum-Tiere zum Messzeitpunkt 10 Minuten eine um 10 Züge pro Minute niedrigere Atemfrequenz als die unbehandelten Tiere.

4.2.4 Schleimhautfarbe und kapilläre Rückfüllungszeit

Die Schleimhaut der Tiere ist blassrosa bis rosa (Tab. 29). Kein Tier besitzt eine blasse oder porzellanfarbene oder anderweitig verfärbte (Ikterus, Zyanose) Schleimhaut.

In der DLA_{Verum}-Gruppe verbessert sich die Schleimhautfarbe im zeitlichen Verlauf von blassrosa-rosa wieder zu rosa (Friedman-Test $p=0,0001$). In der Placebogruppe des DLA-Regimes bleibt die Schleimhaut während der gesamten Untersuchungszeit blassrosa. Beide Kurven verlaufen konstant und parallel (Tab. 40, Tab. 41). Die unbehandelten Tiere erscheinen blasser als die behandelten Tiere. Dies lässt sich mittels Mann-Whitney-Test für die Zeitpunkte 40 bis 180 Minuten ($p=0,006-0,041$) bestätigen.

Beide Untergruppen der ALA-Narkose besitzen einen konstanten und parallelen Verlauf im Hinblick auf die Schleimhautfarbe. Unterschiede können mittels zweifaktorieller Varianzanalyse nicht festgestellt werden (Tab. 40).

Ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen und zwischen den verschiedenen Gruppen bei der kapillaren Rückfüllungszeit ist nicht festzustellen. Keiner der Patienten zeigt während den Untersuchungen eine abnormal verlängerte kapilläre Rückfüllungszeit (> 2 Sekunden).

4.2.5 Innere Körpertemperatur

Die innere Körpertemperatur der DLA_{Verum}-Tiere bewegt sich im Median zwischen 36,7 und 37,0°C. Extremwerte sind 32,6 und 38,5°Celsius (Tab. 30). Die innere Körpertemperatur steigt im zeitlichen Verlauf an (Tab. 42, 43). Einzelne signifikante Unterschiede im Vergleich nach einander folgender Messergebnisse bestehen jedoch nicht.

Auch in der DLA_{Placebo}-Gruppe nimmt die Körpertemperatur ähnliche Werte wie in der DLA_{Verum}-Gruppe an. Nach dem Ablegen im Aufwachraum sinkt diese erst noch einige Zehntel Grad bis etwa zur 40. Minute ab bevor der Anstieg beginnt. Extremwerte liegen bei 32,4 und

38,2 °C. Ein strenger Einfluss der Zeit im Verlauf der inneren Körpertemperatur kann mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse nicht festgestellt werden ($p=0,074$). Beide Kurven verlaufen nicht konstant, aber parallel (Abb. 11, Tab. 42).

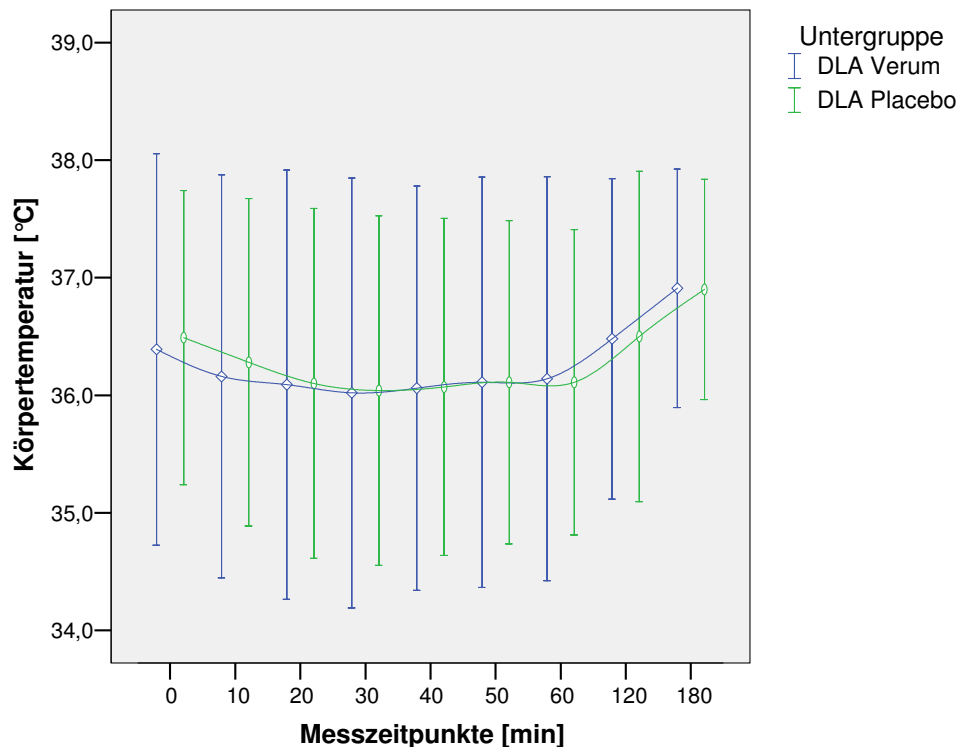


Abb. 11: Innere Körpertemperatur der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Körpertemperatur[°C] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und –unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie ($n=20$).

Im Median liegt die Temperatur der ALA_{Verum}-Gruppe zwischen 36,5 und 37,1 °C. Im zeitlichen Verlauf besitzt diese Gruppe eine sinkende Tendenz. Die niedrigsten Werte betragen 35,7°C und die höchsten 38,2°C. In der ALA_{Placebo}-Gruppe nimmt in Abhängigkeit von der Zeit die Körpertemperatur ebenfalls ab. Sie sinkt von einem Median von 37,7° auf 36,9°C ab. Die Extrema liegen 34,8 und 39,5°C.

Die beiden Kurven der ALA-Anästhesie besitzen einen parallelen, jedoch nicht konstanten Verlauf. Wie beschrieben sinkt die Temperatur (Abb. 23). Zwischen den Werten bei 0 und 10 Minuten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied, zwischen anderen Zeitpunkten lässt sich ein solcher nicht nachweisen. Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie bestehen nicht.

4.3 Sedationsgrad

Der Sedationsgrad nimmt zum Zeitpunkt 0 Werte von 15,5 bis 33 Punkte an (Median 32 Punkte). Die Tiere sind zu diesem Zeitpunkt also mäßig bis tief sediert. Zum Abschluss der Untersuchung sind die Tiere völlig wach oder aber leicht bis mäßig sediert. Der Sedationsgrad liegt hier zwischen 0 und 16 Punkte (Median 1,5 Punkte; Tab. 44).

Zum Untersuchungsbeginn liegt der Sedationsgrad in der DLA_{Verum}-Gruppe bei 32 Punkten (Minimum: 15,5, Maximum: 33 Punkte) und fällt bis 180 min signifikant ab (Tab. 48). Im Vergleich zum vorhergehenden Zeitpunkt kann ein signifikanter Unterschied zwischen 0 und 10 Minuten, 10 und 20, 20 und 30 Minuten und 120 mit 180 Minuten ($p= 0,002-0,004$; Tab. 49) beschrieben werden. Bereits nach zehn Minuten liegt der Medianwert nur noch bei 17,5 Punkten (Minimum: 7, Maximum: 31 Punkte) und nach 180 Minuten liegt er bei einem Punkt (Minimum: 0, Maximum 4 Punkte).

Auch in der DLA_{Placebo}-Gruppe fällt der Sedationsgrad erwartungsgemäß mit Zunahme der Messzeit ebenfalls signifikant ab. Während der 0-Wert bei 32 Punkten liegt (Minimum: 30, Maximum 33 Punkte) befindet sich der 10 Minuten-Wert weiterhin bei 30,75 Punkten (Minimum: 17, Maximum 32 Punkte). Erst nach 30 Minuten fällt dieser um 10 Punkte auf unter 20 Punkte. Nach 180 Minuten liegt der Sedationsgrad ebenfalls sehr niedrig (Median 1; Minimum: 0, Maximum 8 Punkte). Ein signifikanter Abfall erfolgt zwischen den Zeitpunkten 60 und 120 sowie 120 zu 180 Minuten.

Im Diazepam-Levomethadon-Narkoseregime ist der Verlauf beider Kurven über die Zeit nicht konstant und nicht parallel (Tab. 48).

Es bestehen Unterschiede im Vergleich der Physostigmin-behandelten mit den –unbehandelten Tieren der DLA-Narkose (Abb. 12). Die behandelten Tiere besitzen niedrigere Sedationsgrade zum Zeitpunkt 10 bis 40 Minuten ($p= 0,006$ bis $0,021$; Tab. 49) als die –unbehandelten Tiere. Die unbehandelten Tiere sind mit einem um 9 bis 14 Sedationspunkte höheren Sedationsscore deutlich stärker sediert. Erst ab der 50. Minute besteht kein klinisch relevanter Unterschied mehr zwischen den behandelten und unbehandelten Tieren.

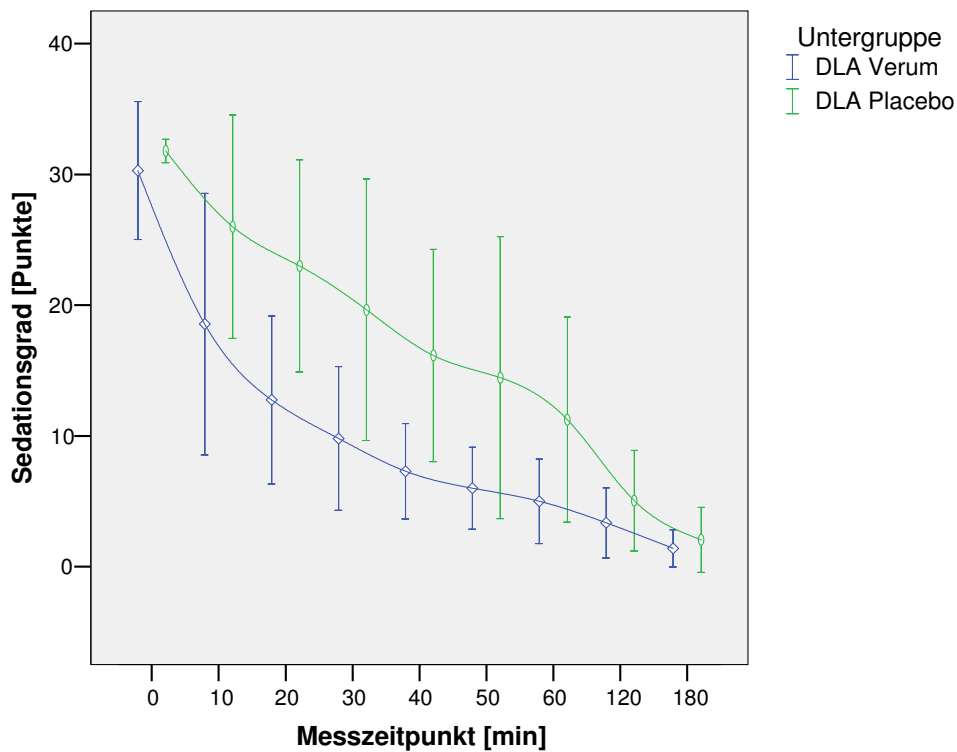


Abb. 12: Sedationsgrad der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Sedationsgrad [Punkte] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und –unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Zu Beginn der Untersuchung besitzen die Tiere der ALA_{Verum} -Gruppe sehr hohe Sedationsgrade (Median ebenfalls 32, Minimum-Maximum: 31-33 Punkte). Jedoch fällt auch hier die Kurve sehr früh bereits nach 10 Minuten deutlich ab. Der Median pendelt sich bei circa 16 (Minimum- Maximum: 13-31) Punkten ein und nach 180 Minuten liegt er bei 2,5 Punkten (jedoch mit höherer Spannweite zwischen Minimum: 1 Punkt und Maximum: 9 Punkten). Damit kommt es auch hier zu signifikant niedrigeren Sedationsgraden mit Zunahme der Untersuchungszeit. Ein signifikanter Abfall kann für die Zeitpunkte 0 zu 10 und 10 zu 20 beschrieben werden.

Die Ergebnisse der ALA_{Placebo} -Gruppe entsprechen denen der ALA_{Verum} -Gruppe. Es kommt auch in dieser Gruppe zu einem signifikanten Absinken des Sedationsgrades ($p < 0,0005$) besonders auffällig zwischen 0 und 10 Minuten.

In beiden Untergruppen erfolgt der Kurvenverlauf parallel, jedoch nicht konstant sondern abfallend (Abb. 13, Tab. 48). Signifikante Unterschiede im Kurvenverlauf der behandelten und unbehandelten Tiere der ALA-Gruppe bestehen im Gegensatz zu den DLA-Gruppen nicht.

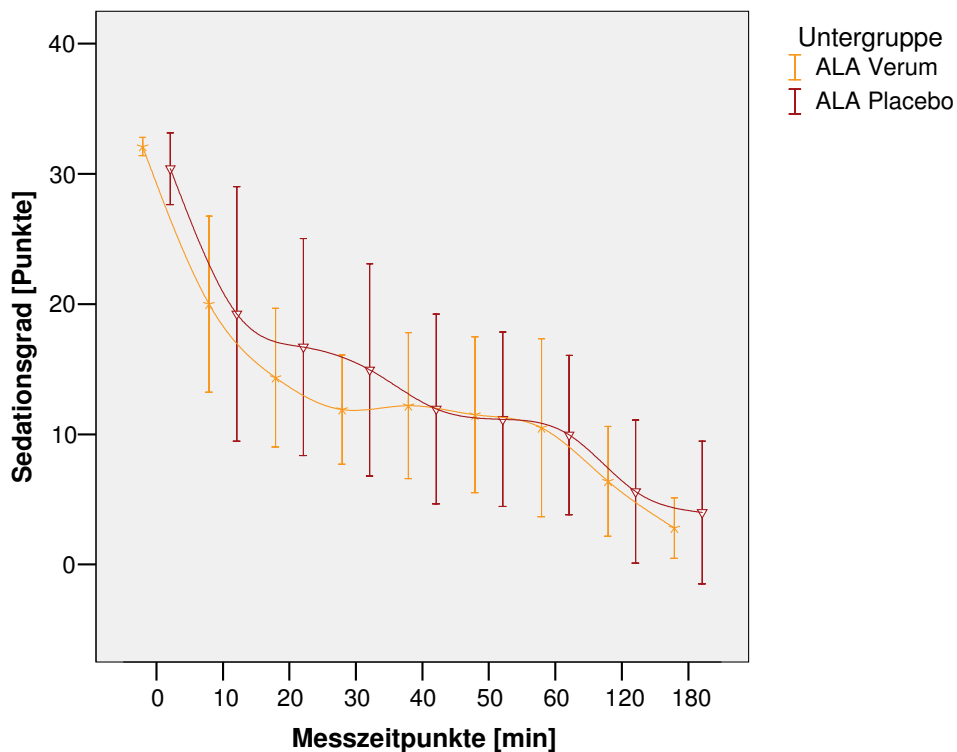


Abb. 13: Sedationsgrad der ALA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Sedationsgrad [Punkte] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Sedationsstärke

Zur besseren Verdeutlichung von Unterschieden zwischen den behandelten und unbehandelten Tieren wurde der numerische Sedationsgrad in die verbal besser verständliche Sedationsstärke überführt (Tab. 7)

Untersucht man die Sedationsstärke an verschiedenen Messzeitpunkten genauer, so können zeitabhängige Unterschiede beobachtet werden (Tab. 45): Zwanzig Minuten nach Beginn der Untersuchung sind 50 Prozent der Tiere in der DLA_{Verum}-Gruppe leicht und der Rest mäßig sediert. Wogegen in der Placebogruppe nur 10 Prozent der Tiere leicht, 40 Prozent mäßig und die restlichen Tiere stark oder komplett sediert sind. Dieser Unterschied ist statistisch zu belegen (Tab. 50, 51). Zum Zeitpunkt 120 Minuten ist dieses Missverhältnis zwischen den beiden Gruppen der DLA-Narkose ausgeglichen. Unterschiede zwischen den anderen beiden Gruppen (ALA) bestehen jedoch nicht.

Tab. 13: Sedationsstärke der vier Untersuchungsgruppen nach 20 und 120 Minuten

Dargestellt wurde die Stärke der Sedation zum Untersuchungszeitpunkt 20 und 50 Minuten als prozentuale Häufigkeit und Anzahl der einzelnen Tiere.

Sedationsstärke nach 20 Minuten								
	DLA _{Verum}		DLA _{Placebo}		ALA _{Verum}		ALA _{Placebo}	
wach	-	-	-	-				
leicht sediert	50 %	5	10 %	1	30 %	3	30 %	3
mäßig sediert	50 %	5	40 %	4	60 %	6	50 %	5
stark sediert	-	-	30 %	3	10 %	1	20 %	2
komplett sediert	-	-	20 %	2	-	-	-	-
Sedationsstärke nach 120 Minuten								
wach	50 %	5	50 %	5	20 %	2	40 %	4
leicht sediert	50 %	5	40 %	4	60 %	6	40 %	4
mäßig sediert	-	-	10 %	1	20 %	2	20 %	2
stark sediert	-	-	-	-	-	-	-	-
komplett sediert	-	-	-	-	-	-	-	-

4.4 Schmerzgrad

Während die Tiere unmittelbar vor Beginn des Untersuchungszeitraumes zu 80 bis 90 Prozent (je nach Gruppe) schmerzfrei sind, werden im zunehmenden zeitlichen Verlauf Anzeichen für Schmerzen sichtbar. Von den vier möglichen Graduierungen (siehe Tab. 9) wird jedoch höchstens eine geringgradige Schmerzhaftigkeit gezeigt. Es werden maximal 8 von möglichen 27 Scorepunkten erreicht (Tab. 47). Nahezu alle Patienten zeigen nach 180 Minuten leichte Anzeichen für Schmerz.

Der Grad der Schmerzhaftigkeit nimmt mit zunehmender Untersuchungszeit in beiden DLA-Untergruppen statistisch signifikant zu (Tab. 52, 53). So liegt der Schmerzgrad zum Zeitpunkt 0 bei 0 Punkten und nach 180 Minuten bei 5 Punkten als Median (Minimum: 0, Maximum 8 Punkte) in der Verumgruppe. In der Placebogruppe steigt der Ausgangswert von 0 auf 4 Schmerzpunkte zum Untersuchungsende.

Die Kurven der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere verlaufen im DLA-Regime nicht konstant jedoch parallel (Abb. 14).

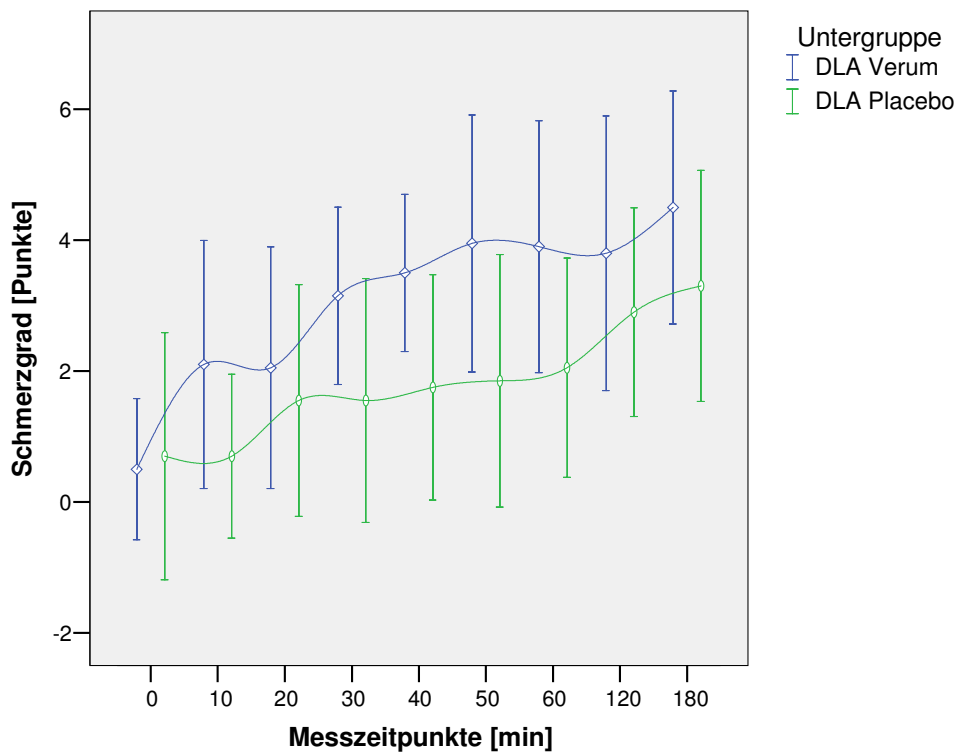


Abb. 14: Schmerzgrad der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Schmerzgrad [Punkte] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und –unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Es kommt zu einem signifikanten Anstieg des Algesiegrades beider Gruppen. Im Vergleich zwischen den Physostigmin-behandelten mit den -unbehandelten Tieren kann im DLA-Anästhesieregime ein signifikanter Unterschied im Messzeitraum 30 bis 60 Minuten beobachtet werden (Tab. 53). Der Schmerzgrad ist in der DLA_{Verum}-Gruppe ein bis zwei Scorepunkte höher als bei den unbehandelten Tieren.

In der ALA_{Verum}-Gruppe treten Schwankungen des Medians im Algesiegrad zwischen 0 (0 Minuten) und 2,5 (180 Minuten) Punkten auf. Die Schmerzhaftigkeit nimmt signifikant zu. Extremwerte steigen hier bis auf 6 Punkte. Die Schmerzgrade der Gruppe ALA_{Placebo} entsprechen denen der Physostigmin-behandelten Tiere. Es kommt ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg von 0 auf maximal 3 Punkte als Median (Minimum: 0, Maximum 7). Der Unterschied ist hoch signifikant.

Die beiden Kurven der ALA-Anästhesie sind ebenfalls nicht konstant und parallel im Verlauf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Physostigmin-behandelten und –unbehandelten Tieren besteht in der ALA-Narkose nicht.

4.5 Vergleich des Einschlaf- und Aufwachverhaltens

In der DLA_{Verum}-Gruppe schlafen alle Tiere ruhig ein. Es wachen jedoch nur 50 % der Tiere ruhig auf, 30 % sind leicht erregt und 20 % sogar stark erregt. In der DLA_{Placebo}-Gruppe dagegen schlafen 90 % der Tiere ruhig ein, 60 % wachen ruhig auf, die anderen sind leicht erregt. Patienten der Gruppe ALA_{Verum} schlafen in 60 % der Fälle ruhig ein, die restlichen Tiere sind leicht erregt. Nur 40 % erwachen ruhig, 50 % sind leicht erregt und 10 % sogar stark erregt. In der ALA_{Placebo}-Gruppe erfolgt die Einschlafphase zu 70 % ruhig und 30 % leicht erregt. Sechzig % der Tiere zeigen eine ruhige Aufwachphase, 10 % sind leicht erregt und 30 % stark erregt (Tab. 14, Tab. 15).

Tab. 14: Einschlafphase-Verhalten und Besonderheiten

Die Tabelle beschreibt die prozentualen Häufigkeiten des Vorkommens der einzelnen Items für Einschlafverhalten, Lautäußerungen und das Auftreten von Muskelzuckungen und Krampfanfälle.

	DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
Einschlafverhalten				
ruhig	100 %	90 %	60 %	70 %
leicht erregt	-	10 %	40 %	30 %
stark erregt	-	-	-	-
Vokalisation in der Einschlafphase				
nicht vorhanden	80 %	100 %	70 %	70 %
vorhanden	20 %	-	30 %	30 %
Muskelzuckungen und Krampfanfälle in der Einschlafphase				
nicht vorhanden	90 %	90 %	90 %	80 %
vorhanden	10 %	10 %	10 %	20 %

Der Vergleich des Einschlaf- mit dem Aufwachverhaltens in den einzelnen Gruppen zeigt trotz der beschriebenen Diskrepanzen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 54).

Die Kriterien Vokalisation sowie Muskelzuckungen/Krämpfe unterscheiden sich ebenfalls nicht im Vergleich der Einschlaf- mit der Aufwachphase in den einzelnen Gruppen mit Ausnahme der ALA_{Placebo}-Gruppe (*p= 0,031). Während nur 30 % der Tiere dieser Untergruppe Lautäußerungen in der Einschlafphase zeigen, sind es in der Aufwachphase sogar 90 % der Tiere. 26 von 40 Tieren (65 %) geben Laute in der Aufwachphase von sich. Davon gehören 13 Tiere den Verum-Untergruppen und 13 den Placebo-Untergruppen an. In der Einschlafphase geben jedoch nur 8 Tiere Lautäußerungen von sich, davon 5 Tiere aus Verumgruppen und 3 Tiere aus Placebogruppen.

Der Vergleich der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere der Diazepam-Levomethadon-Gruppe im Hinblick auf das Kriterium Verhalten, Lautäußerungen und Tremor unterscheiden sich weder in der Einschlaf- noch in der Aufwachphase. Auch in der Acepromazin-Levomethadon-Gruppe können bezüglich dieser Kriterien keine Unterschiede festgestellt werden (Tab. 54, 55).

Tab. 15: Aufwachphase-Verhalten und Besonderheiten

Die Tabelle beschreibt die prozentualen Häufigkeiten des Vorkommens der einzelnen Items für Aufwachverhalten, Lautäußerungen und das Auftreten von Muskelzuckungen und Krampfanfälle.

	DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
Aufwachverhalten				
ruhig	50 %	60 %	40 %	60 %
leicht erregt	30 %	40 %	50 %	10 %
stark erregt	20 %	-	10 %	30 %
Vokalisation in der Aufwachphase				
nicht vorhanden	40 %	60 %	30 %	10 %
vorhanden	60 %	40 %	70 %	90 %
Muskelzuckungen und Krampfanfälle in der Aufwachphase				
nicht vorhanden	90 %	100 %	90 %	80 %
vorhanden	10 %	-	10 %	20 %

Bei der Untersuchung der Zeit bis zum Kopfhoben kann ein signifikanter Unterschied zwischen der DLA_{Verum} (Median 15 Minuten) und DLA_{Placebo}- Gruppe (Median 30 Minuten) festgestellt werden (Tab. 46). Ein Unterschied zwischen der ALA_{Verum}- und ALA_{Placebo}-Gruppe kann nicht beobachtet werden (Tab. 56).

4.6 Laboruntersuchungen

4.6.1 Analyse der Blutgase und des Säure-Basen-Status

4.6.1.1 pH-Wert

In allen vier Gruppen stellt der pH-Wert zu Beginn der Untersuchung am niedrigsten, so zeigen nahezu alle Patienten eine ausgeprägte Azidose (Tab. 57, Abb. 15). Nur zwei Patienten (5 %) in der DLA_{Verum}-Gruppe besitzen einen pH-Wert im Referenzbereich. Der Minimum-pH-Wert liegt bei 7,12 bei einem Patienten der DLA_{Placebo}-Gruppe. Im Laufe der Untersuchung

normalisiert sich der pH-Wert in allen Gruppen und orientiert sich im unteren Referenzbereich (Tab. 57).

Der pH-Wert in DLA_{Verum} nimmt Medianwerte von 7,29 bis 7,395 an. Der pH-Wert steigt bis zur 60. Minute auf 7,385 an, um danach erneut auf 7,365 herabzusinken. Die initiale Azidose normalisiert sich im Laufe der Untersuchung. Der pH-Wert der DLA_{Verum}-Gruppe steht in enger statistischen Beziehung zum zeitlichen Verlauf (Tab. 63, 64)

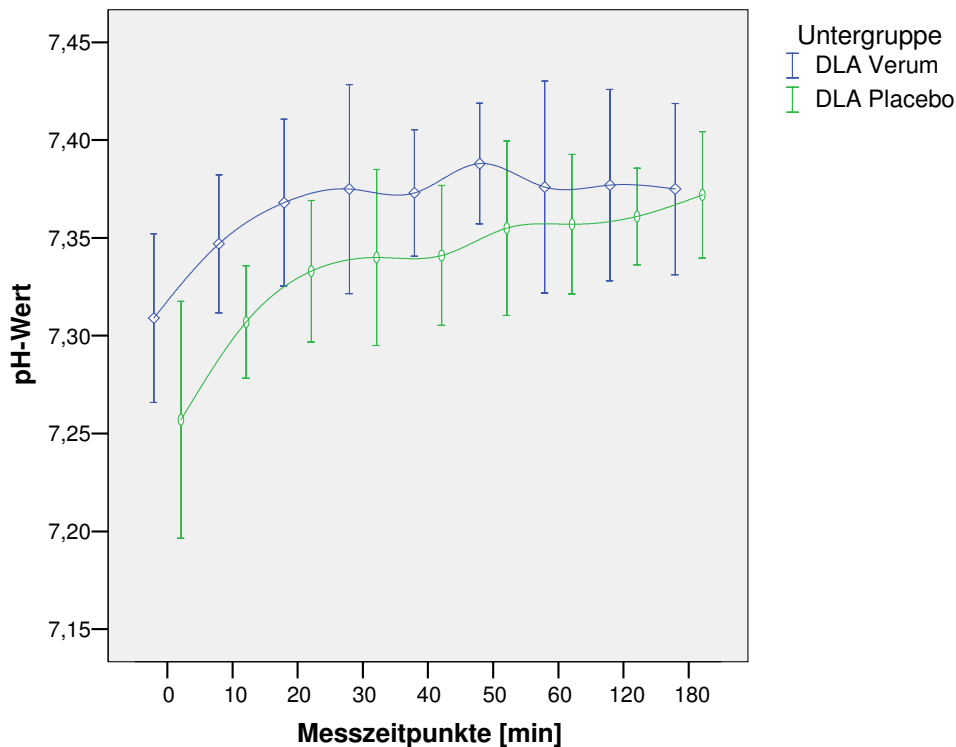


Abb. 15: pH-Wert der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit des pH-Wertes als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und –unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Die DLA_{Placebo}-Tiere besitzen zum Untersuchungsbeginn einen pH-Wert von 7,27. Dieser steigt mit Zunahme der Zeit auf Werte um 7,36. Die Extrema liegen bei 7,1 und 7,44. Signifikante Anstiege können vom 0-zum 10-Minutenwert und vom 10-zum 20-Minutenwert festgestellt werden.

Der Kurvenverlauf beider Untergruppen erfolgt parallel, nicht konstant, sondern steigend (Abb. 15, Tab. 63). Im Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben kann zum Zeitpunkt 10 und 40 Minuten ein signifikant niedrigerer pH-Wert bei den unbehandelten DLA-Tieren verzeichnet werden. Der Unterschied liegt bei 0,04-0,045. Auch der pH-Wert dieser Gruppe steht in enger Beziehung zum zeitlichen Verlauf (Tab. 63, Tab. 64).

Der pH-Wert der ALA_{Verum}-Gruppe steigt ebenfalls statistisch signifikant an. Die Azidose (7,28) zu Beginn der Untersuchung normalisiert sich bis zum Untersuchungsende (7,365). Das pH-Wert-Minimum liegt bei 7,24, das Maximum bei 7,40. Den engsten Schwankungsbereich für den pH-Wert findet man in der ALA_{Placebo}-Gruppe. Zu Beginn der Untersuchung liegt er bei 7,325 und bei Ende der Untersuchung um 7,38. Er ist damit mit zunehmender Zeit statistisch signifikant angestiegen.

Die Kurven der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere verlaufen parallel und nicht konstant. Unterschiede im Vergleich der Physostigmin-behandelten mit den –unbehandelten Tieren können in der ALA-Anästhesie zum Zeitpunkt 60 und 180 Minuten beobachtet werden. Die pH-Werte der behandelten Tiere sind etwas niedriger als die der unbehandelten Tiere (Abb. 24). Dieser Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant (Unterschied 0,01-0,015).

In der Gruppe DLA_{Verum} erreichen 50 % der Tiere bereits nach 10 Minuten einen normalen pH-Wert von mindestens 7,35. Dagegen wird dies in der Gruppe DLA_{Placebo} erst nach 50 Minuten erreicht. In der ALA_{Placebo}-Gruppe zeigen ebenfalls 50 % der Tiere einen normalen pH-Wert nach 10 Minuten und im Vergleich Gruppe ALA_{Verum} wird dieser erst nach 30 Minuten erreicht. Neunzig Prozent der Tiere der DLA_{Verum}- und ALA_{Verum}-Gruppe erreichen nach 40 Minuten und der Gruppe ALA_{Placebo} nach 50 Minuten den unteren Normalbereich, wogegen noch nach 180 Minuten mehr als 10 Prozent der Tiere in der DLA_{Placebo}-Gruppe unterhalb des unteren Normbereiches liegen.

4.6.1.2 Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck

Der arterielle CO₂-Partialdruck ist zu Beginn der Untersuchung am höchsten. Alle Tiere der DLA_{Placebo}- und ALA_{Verum}-Gruppe zeigen eine Hyperkapnie (> 45 mmHg) (Tab. 58). In der DLA_{Verum}-Gruppe sind es 80 Prozent der Tiere, in der ALA_{Placebo}-Gruppe 90 Prozent. Ein Patient der DLA_{Placebo}-Gruppe besitzt einen Wert von 86 mmHg. In den anderen Gruppen liegt das Maximum bei circa 60 mmHg.

Der arterielle Kohlendioxid-Partialdruck der DLA_{Verum}-Gruppe beträgt initial im Median 50,5 mmHg und sinkt zum Ende der ersten Stunde auf einen Normalwert von 39 mmHg. Er steigt jedoch nachfolgend geringfügig auf circa 41 mmHg an. Die statistisch signifikante Zeitabhängigkeit kann für diese Gruppe bestätigt werden (Tab. 65, 66). Jedoch sind nach Bonferroni-Korrektur keine Einzelzeitpunkte signifikant unterschiedlich. Der Minimumwert liegt bei 31 und der Maximumwert bei 60 mmHg.

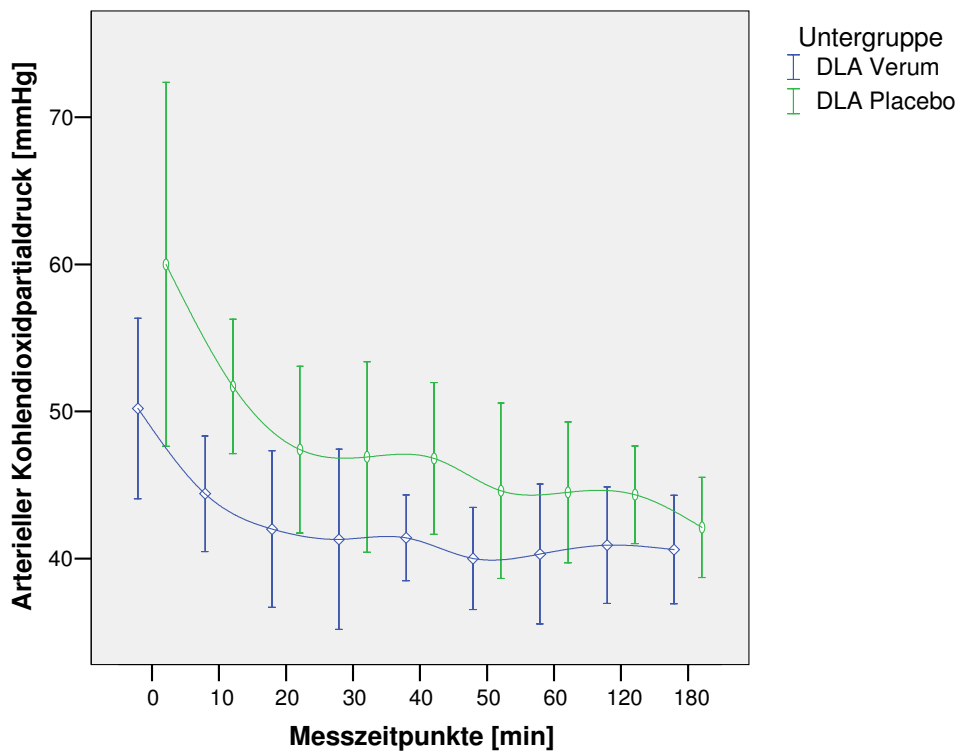


Abb. 16: Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck im zeitlichen Verlauf (DLA-Gruppe)

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit des Kohlendioxidpartialdruckes [mmHg] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und –unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Die initial bestehende Hyperkapnie normalisiert sich bis zum Untersuchungsende. Bereits nach 10 Minuten ist der obere Referenzbereich erreicht.

Der Partialdruck zum Untersuchungsbeginn in der DLA_{Placebo}-Gruppe liegt etwas höher als in der DLA_{Verum}-Gruppe bei 56 mmHg (Minimum: 46, Maximum: 86 mmHg). Dieser sinkt nach 20 Minuten bis zum oberen Referenzbereich und pendelt sich hier ein. Nach 3 Stunden Untersuchungszeit liegt er bei 41 mmHg (Minimum: 38, Maximum: 43 mmHg). Das Gesamtminimum dieser Gruppe beträgt 34 mmHg, das Maximum 86 mmHg. Die Bedeutung des Faktors Zeit ist statistisch gesichert. Ein Absinken kann für den Vergleich 0 mit 10 Minuten und 10 mit 20 Minuten bestätigt werden.

Der zeitliche Kurvenverlauf des Diazepam-Levomethadon-Regimes verhält sich parallel und nicht konstant. Die Physostigmin-behandelten Tiere besitzen zum Zeitpunkt 0, 10, 40 und 120 Minuten einen signifikant niedrigeren arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck als die –unbehandelten Tiere (Tab. 65, Tab. 66, Abb. 16). Der Unterschied liegt zwischen 6 und 9 mmHg. Der Partialdruck normalisiert sich in der DLA_{Verum}-Gruppe schneller, wogegen Tiere der

Gruppe DLA_{placebo} in der Abschlussuntersuchung nur zu 70 Prozent einen Partialdruck im Referenzbereich vorwiesen.

Auch in der ALA_{verum}-Gruppe sind zeitabhängig signifikante Unterschiede zu beobachten. Der arterielle Partialdruck fällt von anfänglich 57 mmHg auf 43 mmHg nach 30 Minuten, um sich nachfolgend in diesem Bereich konstant zu halten. Die Extrema liegen bei 38 und 62 mmHg während der Untersuchung. Zwischen einzelnen nacheinander folgenden Messzeitpunkten sind keine Unterschiede nach Bonferroni-Adjustierung vorhanden.

Der Median der ALA_{placebo}-Gruppe ist im Vergleich zu den anderen Gruppen am niedrigsten. Von einer leichten Hyperkapnie mit 49,5 mmHg sinkt dieser statistisch signifikant auf Werte um 41 mmHg. Auch diese Gruppe erreicht bereits nach 10 Minuten den Referenzbereich. Die Extrema liegen relativ eng bei einander (35-59 mmHg).

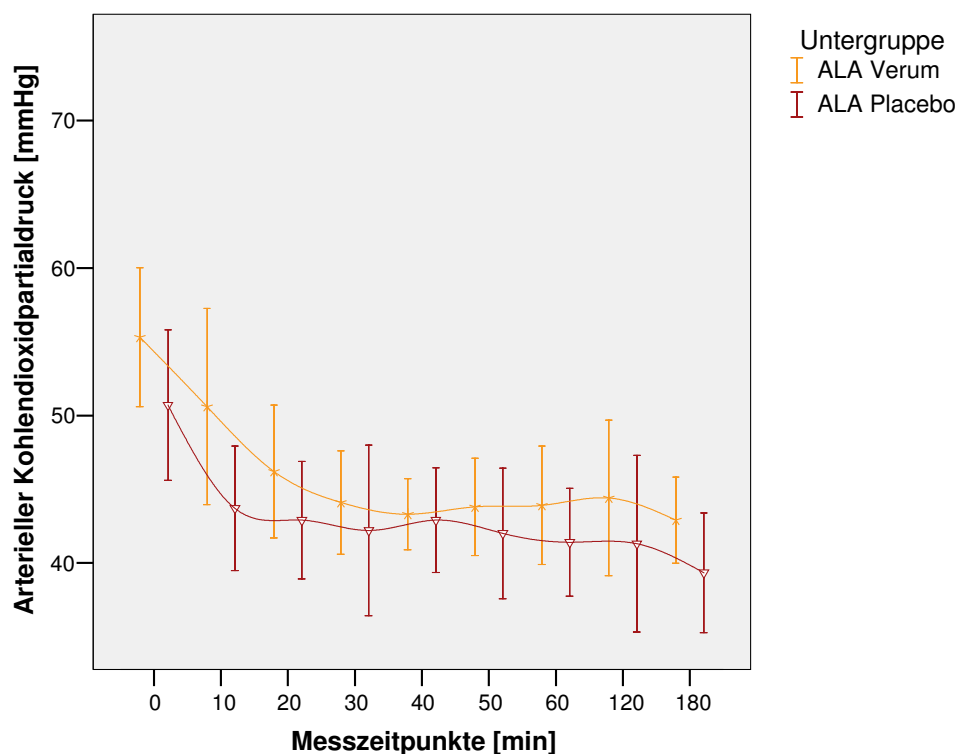


Abb. 17: Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck im zeitlichen Verlauf (ALA-Gruppe)

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit des Kohlendioxidpartialdruckes [mmHg] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Auch hier fehlen zeitliche signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungspunkten bei Korrektur nach Bonferroni.

Wenngleich die beiden Kurven graphisch dargestellt nahezu parallel verlaufen, lässt sich die statistisch nicht absichern. Hier ist der Verlauf beider Kurven nicht parallel und nicht kon-

stant (Tab 65, 66). Im zeitlichen Verlauf fällt der arterielle Kohlendioxid-Partialdruck ab (Abb. 17). Die zweifaktorielle Varianzanalyse weist nicht auf Unterschiede zwischen den Verum- und Placebo-Tieren im Acepromazin-Levomethadon-Regime hin.

4.6.1.3 Arterieller Sauerstoff-Partialdruck

Der arterielle Sauerstoff-Partialdruck zeigt in allen Gruppen einen ähnlichen Kurvenverlauf (Tab. 59). Zwischen 30 und 50 % der Tiere einer Gruppe zeigen mindestens zu einem Untersuchungszeitpunkt Werte oberhalb des Referenzbereiches. Der untere Referenzbereich wird bei 20 bis 40 % der Tiere mindestens einmal unterschritten.

Der Median der DLA_{Verum}-Gruppe liegt stets im Referenzbereich. Initial bei 101 mmHg gelegen, sinkt er nach 30 Minuten auf 89,5 mmHg ab, um sich im Bereich um 90 mmHg einzupendeln. Die Extrema liegen bei 72 und 142 mmHg.

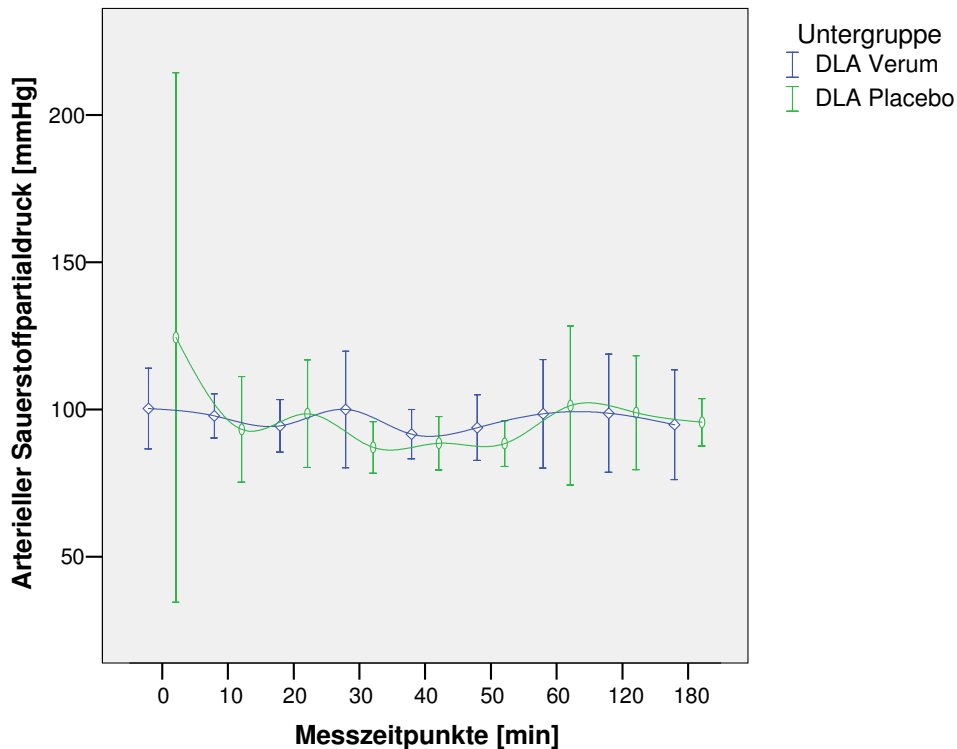


Abb. 18: Arterieller Sauerstoff-Partialdruck im zeitlichen Verlauf (DLA-Gruppe)

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit des Sauerstoffpartialdruckes [mmHg] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und –unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Zu Untersuchungsbeginn befindet sich der arteriellen Sauerstoff-Partialdruck der unbehandelten Tiere des DLA-Regimes bei 101 mmHg. Der Minimumwert befindet sich hier bei 66 mmHg. Ein Patient besitzt zu Beginn der Untersuchung noch einen arteriellen Sauerstoff-

Partialdruck von 375 mmHg, was die starke Streuung zu Beginn der Untersuchung erklärt. Nachfolgend sinkt er leicht ab und variiert danach zwischen 85 und 95 mmHg.

Der Verlauf beider Kurven ist parallel und konstant (Tab. 67). Unterschiede zwischen den Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren sind nicht feststellbar (Abb. 18).

Die Physostigmin-behandelten und auch -unbehandelten Tiere der ALA-Gruppe zeigen einen konstanten Kurvenverlauf. Beide Kurven verlaufen parallel. Die Mediane schwanken zwischen 90 und 100 mmHg (Minimum: 61, Maximum: 157 mmHg). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Untergruppen bestehen nicht.

4.6.1.4 Arterielle Sauerstoffsättigung

Diese liegt bei einem großen Teil der Patienten im Referenzbereich. Etwa 20 bis 30 Prozent einer Gruppe besitzen jedoch mindestens einmal eine arterielle Sauerstoffsättigung unter 95 %. Mit Ausnahme eines Patienten der ALA_{Verum}-Gruppe (Sauerstoffsättigung 88 %) liegen die Minimumwerte zwischen 90 und 94 % (Tab. 60).

Die arterielle Sauerstoffsättigung der DLA_{Verum}-Gruppe liegt im Median bei 96,5-97,5 Prozent (Minimum 92 %). Im zeitlichen Verlauf sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zu identifizieren. In der DLA_{Placebo}-Gruppe wird eine arterielle Sauerstoffsättigung von 96 bis 97 % (Minimum 90 %) erreicht. Über die gesamte Zeit bleibt die Sättigung ebenfalls konstant. Der Verlauf beider Kurven ist konstant und parallel (Tab. 68).

Der Median der ALA_{Verum}-Gruppe liegt bei 96,5 Prozent Sättigung (Minimum 88 %). Eine Sauerstoffsättigung zwischen 96 und 97 % kann für die einzelnen Messzeitpunkte der ALA_{Placebo}-Gruppe ebenfalls beobachtet werden. Die Daten sind im zeitlichen Verlauf konstant. Das Minimum liegt bei 95 und das Maximum bei 99 Prozent. Die Varianzanalyse für Messwertwiederholungen lässt für die behandelten und auch unbehandelten Tiere der ALA-Gruppen einen konstanten und parallelen Kurvenverlauf vermuten.

Statistisch signifikante Unterschiede fehlen sowohl im Vergleich Physostigmin-behandelt mit –unbehandelt in der Diazepam-I-Methadon-Narkose als auch der Acepromazin-I-Methadon-Narkose.

4.6.1.5 Standardbikarbonatkonzentration

Alle Tiere liegen mit ihren Messergebnissen im vorgeschriebenen Referenzbereich zwischen 20 und 26 mmol/l. Während zu Beginn der Untersuchung in allen Gruppen die Messwerte tendenziell etwas niedriger sind (um 20-22 mmol/l), liegen sie zum Untersuchungsende eher im Bereich 24-26 mmol/l (Tab. 62).

Der Kurvenverlauf der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere im DLA-Regime ist nicht konstant, aber parallel. Ein Einfluss des Physostigmins auf die Bikarbonatkonzentration besteht in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie nicht (Tab. 71, Tab. 72).

In beiden ALA-Gruppen besteht eine deutliche Abhängigkeit vom Faktor Zeit in der einfaktoriellen Varianzanalyse. Es kann ein paralleler, doch nicht konstanter Kurvenverlauf beschrieben werden. Ein Einfluss des Physostigmins besteht ebenfalls nicht.

4.6.1.6 Aktueller Basenüberschuss

In der Untersuchung des aktuellen Basenüberschusses werden Werte zwischen -5 und +2 erreicht. Der Hauptteil der Patienten dieser Untersuchungen besitzt einen aktuellen Basenüberschuss zwischen -3 und 0 in dieser Untersuchung (Tab. 61).

Der Verlauf sowohl der beiden Kurven im DLA-Regime als auch im ALA-Regime ist nicht konstant, jedoch parallel (Tab. 69, Tab. 70). Mediane liegen zwischen -2 und 0 bei allen vier Gruppen. Eine zeitliche Abhängigkeit kann nur für die DLA-Tiere nachgewiesen werden. Ein Unterschied zwischen den Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie, aber auch der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie bestehen zu keinem Untersuchungszeitpunkt.

4.6.2 Hämatologische Untersuchung

Die Anzahl der weißen Blutzellen in der DLA_{Verum}-Gruppe beträgt 3,5 bis 10,1 G/l. Nach 60 Minuten liegt die Leukozytenkonzentration signifikant über dem Wert zum Untersuchungsbeginn (Tab. 77, 80, 82). Vierzig Prozent der Hunde dieser Gruppe zeigen eine Leukopenie. Nach 60 Minuten besitzen nur noch zwei Hunde erniedrigte Leukozytenkonzentrationen.

Tab. 82: Leukozytenkonzentration der Untergruppen (in G/l)

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in verkürzter Form (zu Tab. 73) in den einzelnen Untergruppen zum Messzeitpunkt t_0 und 60. Neben dem nichtparametrischen Lageparameter (Median) sind auch die parametrischen Streuungsmaße (Minimum, Maximum) angegeben.

Gruppe	Median	Minimum	Maximum
DLA _{Verum} 0 Min	6,7	3,5	10,1
DLA _{Verum} 60 Min	7,7	5,3	10,2
DLA _{Placebo} 0 Min	5,7	4,3	15,3
DLA _{Placebo} 60 Min	7	4,1	16,3
ALA _{Verum} 0 Min	6,7	4,1	9,7
ALA _{Verum} 60 Min	7,75	5,2	9,8
ALA _{Placebo} 0 Min	8,95	4,8	12,5
ALA _{Placebo} 60 Min	7,9	5,2	13,1

Die ungewöhnliche Kombination aus parametrischen und nichtparametrischen Daten dient dem besseren klinischen Verständnis (ausführliche Angaben siehe Tab. 73).

In der DLA_{Placebo}-Gruppe ist der Gehalt weißer Blutzellen zum Beginn der Untersuchung ebenfalls signifikant niedriger als nach 60 Minuten. Erniedrigte WBC-Werte sind zum Untersuchungsbeginn bei der Hälfte der Tiere vorhanden, nach 60 Minuten nur noch bei zwei Tieren. Ein einziges Tier besitzt zu beiden Messzeitpunkten eine über dem Referenzbereich befindliche Leukozytenkonzentration.

Die Varianzanalyse bestätigt für den Vergleich der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere an beiden Messzeitpunkten einen nicht konstanten, aber parallelen Verlauf (Abb. 21)

Auch in der ALA_{Verum}-Gruppe liegt die Leukozytenkonzentration mit Zunahme der Untersuchungszeit ähnlich der DLA_{Verum}-Gruppe signifikant über dem Ausgangswert. Nur drei Tiere (ein Tier) besitzen einen erniedrigten Leukozytenwert zum 0-Messzeitpunkt (60-Minuten-Wert). Obwohl die Tiere der ALA_{Placebo}-Gruppe zum Beginn der Untersuchung um 1 G/l (8,95) höhere WBC-Werte besitzen als nach 60 Minuten, lässt sich dieser Unterschied statistisch nicht bestätigen. Die Kurven der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere an beiden Messzeitpunkten verlaufen statistisch gesehen nicht konstant, aber parallel (Tab. 80).

Die Anzahl der roten Blutzellen liegt bei siebzig Prozent der Tiere der DLA_{Verum}-Gruppe im Referenzbereich. Drei Tiere unterschreiten diesen mit 4,8 bis 5,3 G/l zum Beginn der Untersuchung, während sich nach 60 Minuten nur noch ein Tier unter dem Referenzbereich befindet. Die Werte des 60-Minutenmesszeitpunktes sind signifikant höher, als die zu Beginn der Untersuchung. In der DLA_{Placebo}-Gruppe liegen sowohl der 0- als auch der 60-Minutenwert leicht unterhalb des Referenzbereiches. Fünfzig Prozent der Tiere besitzen während der Untersuchung eine erniedrigte Erythrozytenkonzentration. Ein Unterschied zwischen beiden Messzeitpunkten konnte nicht nachgewiesen werden.

Sowohl in der ALA_{Verum}-, als auch ALA_{Placebo}-Gruppe gibt es keine Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Hier verlaufen beide Kurven in der Tendenz parallel und konstant (Tab. 80).

Siebzig Prozent der Tiere der DLA_{Verum}-Gruppe besitzen Hämoglobinkonzentration zum Zeitpunkt 0 Minuten unterhalb des Referenzbereiches. Zum Zeitpunkt 60 Minuten sind es noch 60 Prozent der Tiere. Zum Untersuchungsbeginn liegt die Hämoglobinkonzentration signifikant niedriger als nach 60 Minuten. Die Hämoglobinkonzentration ist in der DLA_{Placebo}-Gruppe zu beiden Messzeitpunkten gleich. Nahezu alle Patienten liegen unter dem unteren Referenzbereich. Der Kurvenverlauf erfolgt parallel und nicht konstant in der DLA-Anästhesie.

Signifikante Unterschiede zu den beiden Messzeitpunkten bestehen weder in der ALA_{Verum} -Gruppe noch in der ALA_{Placebo} -Gruppe. Auch der Vergleich der Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tiere zeigt einen konstanten und parallelen Kurvenverlauf.

Mehr als die Hälfte der DLA_{Verum} -Tiere unterschreiten zum Untersuchungsbeginn den Referenzbereich des Hämatokrits (Tab. 83). Der Median liegt zum Untersuchungsbeginn signifikant niedriger als nach 60 Minuten. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich beide Messzeitpunkte nicht in der Placebogruppe. Er unterschreitet jedoch den unteren Referenzbereich leicht. Achtzig (sechzig) Prozent der Tiere besitzen einen erniedrigten Hämatokrit zum Zeitpunkt 0 beziehungsweise 60 Minuten. Es können keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen des DLA-Regimes hinsichtlich des 0-Wert-Hämatokrits beobachtet werden. Doch zum Zeitpunkt 60 Minuten liegen die Physostigmin-behandelten Tiere signifikant höher im Hämatokrit als die -unbehandelten Tiere des DLA-Regimes (Abb. 19). Der Verlauf beider Kurven ist parallel, doch nicht konstant.

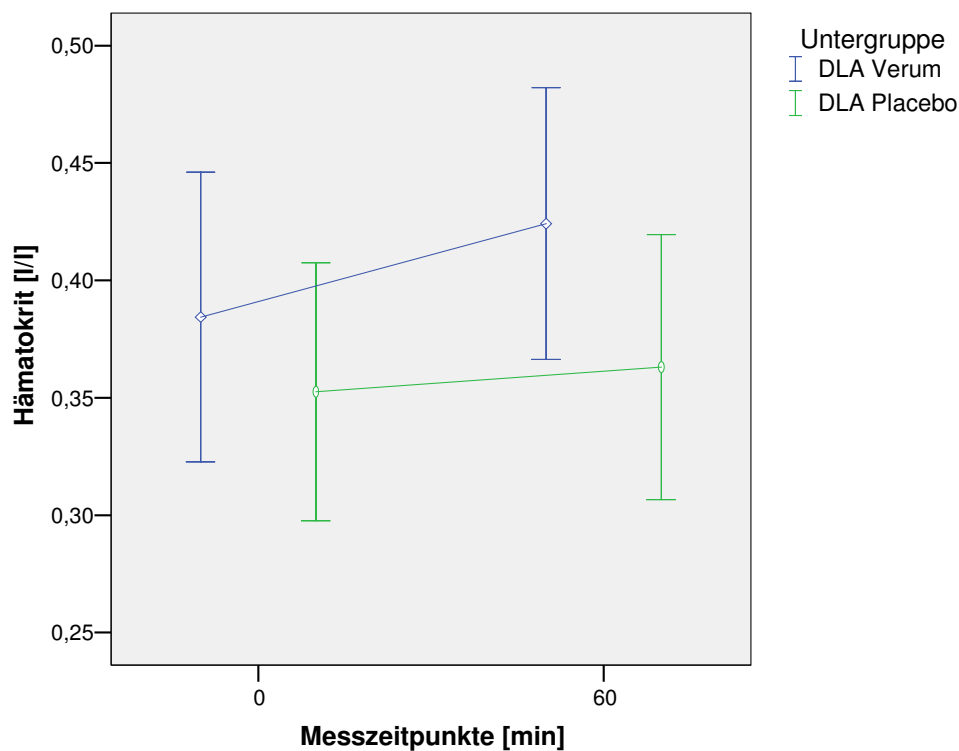


Abb. 19: Hämatokrit in der DLA-Gruppe zu beiden Messzeitpunkten

Dargestellt ist die Graphik des Hämatokrites [l/l] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (blau) und -unbehandelten Tiere (grün) in der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie in Abhängigkeit von der Zeit (n=20).

Der Hämatokrit der ALA_{Verum} -Gruppe ist zeitabhängig konstant. Auch in der Placebo-Untergruppe bestehen keine Unterschiede zwischen den beiden Messzeiten. In beiden Un-

tergruppen befindet sich der Hämatokrit stets über 0,300 l/l. Die Kurven der Physostigmin-behandelten und –unbehandelten Hunde im ALA-Regime verlaufen parallel und konstant.

Tab. 83: Hämatokrit der Untergruppen (in l/l)

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in verkürzter Form in den einzelnen Untergruppen zum Messzeitpunkt t_0 und 60. Zum besseren Verständnis sind neben dem nichtparametrischen Lageparameter (Median) auch die parametrischen Streuungsmaße (Minimum, Maximum) angegeben.

Gruppe	Median	Minimum	Maximum
DLA _{Verum} 0 Min	0,326	0,295	0,476
DLA _{Verum} 60 Min	0,380	0,325	0,5
DLA _{Placebo} 0 Min	0,298	0,276	0,439
DLA _{Placebo} 60 Min	0,31	0,28	0,429
ALA _{Verum} 0 Min	0,313	0,31	0,464
ALA _{Verum} 60 Min	0,323	0,313	0,434
ALA _{Placebo} 0 Min	0,371	0,356	0,445
ALA _{Placebo} 60 Min	0,364	0,34	0,425

Obgleich die Anzahl an Blutplättchen (Tab. 73) in der DLA_{Verum}-Gruppe zum Zeitpunkt 0 Minuten leicht unter dem 60-Minutenwert liegt, kann kein statistischer Unterschied festgestellt werden. Ein einziges Tier zeigt mit 119 G/l eine Erniedrigung der Thrombozytenkonzentration. In der Placebogruppe liegen mit Ausnahme eines Patienten alle Tiere im Referenzbereich. Weder im zeitlichen Verlauf noch zwischen den Untergruppen in DLA bestehen signifikante Unterschiede. Die Kurven beider Untergruppen verlaufen nicht parallel aber konstant.

Im zeitlichen Verlauf kann kein Unterschied in der Thrombozytenkonzentration der ALA_{Verum}- und ALA_{Placebo}-Gruppe beobachtet werden. Die Werte liegen stets in der Norm. Der Vergleich der Verum- mit der Placebogruppe ergibt zu Beginn der Untersuchung einen schwach signifikanten Unterschied. Die Verum-Tiere besitzen niedrigere Thrombozyten-Konzentrationen als die Placebo-Tiere. Ein derartiger Unterschied besteht nach 60 Minuten nicht mehr. Beide Kurven verhalten sich konstant und parallel in Abhängigkeit von der Zeit.

4.6.3 Klinisch-chemische Untersuchungen

Die Harnstoff- und Kreatininkonzentration der DLA_{Verum}-Gruppe liegen im Referenzbereich (Tab. 74, Tab. 75). Geringfügige Abweichungen vom Normalbereich sind in der DLA_{Placebo}- und ALA_{Verum}-Gruppe sichtbar. Weder die Physostigmin-behandelten noch die –unbehandelten Hunde der DLA und auch der ALA- Gruppen zeigen Unterschiede im zeitlichen Vergleich. Die Kurventendenz im Vergleich zwischen Physostigmin-behandelten und –unbehandelten Tieren beider Narkoseregime verhält sich jeweils parallel und konstant (Tab. 81).

Die Glukosekonzentration aller vier Untergruppen unterscheidet sich nicht im zeitlichen Verlauf. Der Hauptteil der Tiere zeigt eine leichte Hyperglykämie. Zu keinem Zeitpunkt und in keiner Untergruppe tritt eine Hypoglykämie auf. Die Maximalwerte liegen gruppenabhängig bei bis zu 15,41 mmol/l. In der ALA_{Placebo}-Gruppe zeigen drei Tiere Glukosekonzentrationen über 10 mmol/l, während in der ALA_{Verum}-Gruppe kein Tier eine Hyperglykämie über 8 mmol/l besitzt. Der Kurvenverlauf im Vergleich Physostigmin-behandelt oder -unbehandelt im jeweiligen Narkoseregime ist stets konstant und parallel. Jedoch liegt die Glukosekonzentration der unbehandelten Tiere der ALA-Gruppe um ein Millimol pro Liter über der der Physostigmin-behandelten Tiere ($p = 0,016$) nach 60 Minuten. Diese Abweichung ist nur von geringer klinischer Relevanz.

Sowohl in der DLA_{Verum}-Gruppe als auch in der DLA_{Placebo}-Gruppe unterscheiden sich die beiden Messzeitpunkte der Gesamteiweißkonzentration nicht signifikant. Die Medianwerte beider Untergruppen liegen unter dem Referenzbereich. Zwei Tiere dieser Gruppe besitzen Eiweißwerte unter 50 g/l, der Minimumwert liegt bei 46,1 g/l. Der Verlauf sowohl der Kurve der behandelten, als auch unbehandelten Tiere ist parallel und auch konstant (Tab. 78).

Tab. 84: Gesamteiweißkonzentration der Untergruppen (in g/l)

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in verkürzter Form in den einzelnen Untergruppen zum Messzeitpunkt t_0 und 60. Zum besseren Verständnis sind neben dem nichtparametrischen Lageparameter (Median) auch die parametrischen Streuungsmaße (Minimum, Maximum) angegeben.

Gruppe	Median	Minimum	Maximum
DLA _{Verum} 0 Min	55,5	51,7	60,6
DLA _{Verum} 60 Min	57,1	54,3	65,2
DLA _{Placebo} 0 Min	55,3	46,1	62,1
DLA _{Placebo} 60 Min	54,1	45,6	63,6
ALA _{Verum} 0 Min	55,3	47,8	61,5
ALA _{Verum} 60 Min	53,3	50	55,7
ALA _{Placebo} 0 Min	56,6	54,3	63,2
ALA _{Placebo} 60 Min	56,8	53,7	61,9

Ausführliche Angaben finden Sie in Tabelle 74 im Anhang.

Auch die behandelten und unbehandelten Tiere der ALA-Gruppen besitzen zu den beiden Messzeitpunkten Eiweißkonzentrationen unter dem Referenzbereich. Nur ein Tier der ALA_{Verum}-Gruppe unterschreitet 50 g/l (47,8 g/l). In dieser Gruppe besitzen neun von zehn Tieren eine Gesamteiweißkonzentration unter 60 g/l. Ein schwach signifikanter Unterschied zwischen dem Beginn der Untersuchung und dem 60-Minutenwert besteht.

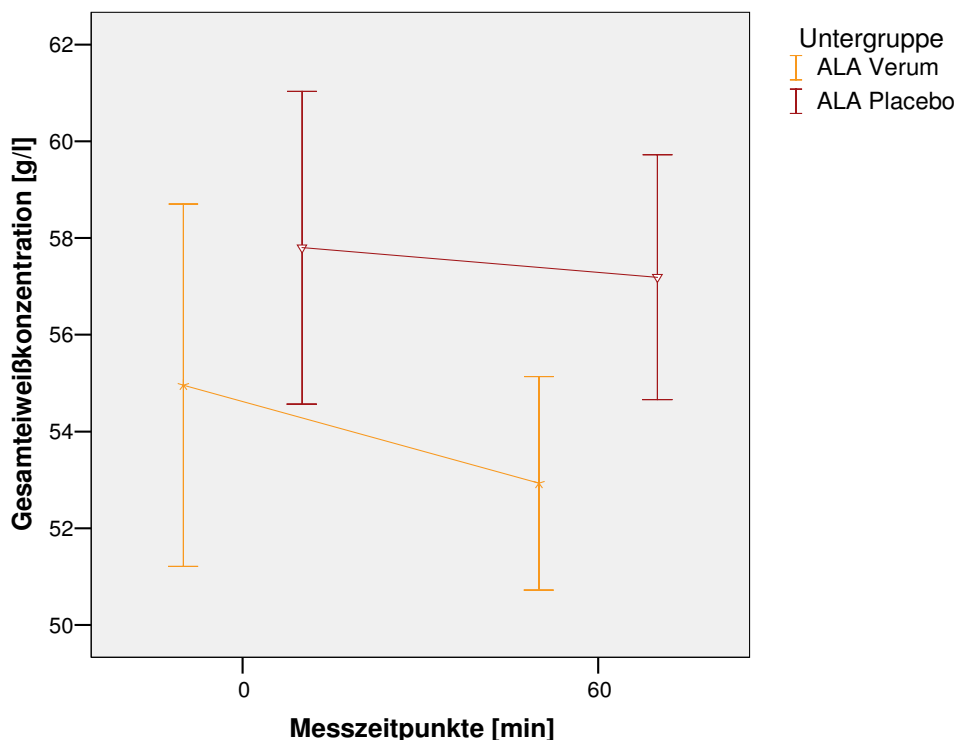


Abb. 20: Gesamteiweißkonzentration der ALA-Gruppe zu beiden Messzeitpunkten

Dargestellt ist die Graphik der Gesamteiweißkonzentration [g/l] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie in Abhängigkeit von der Zeit (n=20).

Unterschiede zwischen beiden Messzeitpunkten bestehen in der ALA_{Placebo}-Gruppe nicht. Die Minima liegen stets über 50 g/l. Die Maxima befinden sich nur leicht über dem unteren Referenzbereich.

Unterschiede zwischen den Verum- und Placebotieren bestehen nur nach 60 Minuten (2. Messwert). Die Placebotiere besitzen eine geringgradig höhere Eiweißkonzentration zu diesem Zeitpunkt. Der Kurvenverlauf für beide (Verum und Placebo) ist nicht konstant, doch parallel (Abb. 20).

Die Albuminkonzentration beider DLA-Gruppen verlaufen parallel und konstant im zeitlichen Verlauf. Der Medianwert liegt um 32 g/l. Während die Minimalwerte im Referenzbereich liegen, überschreiten die Maximalwerte diesen in beiden Untergruppen.

Die zeitliche Tendenz (Untersuchungsbeginn bis zum 60-Minutenwert) beider ALA-Gruppen ist gleich bleibend. Die Extrema entsprechen denen der DLA-Gruppen. Während der Median der Verum-Tiere mit 35 g/l noch im oberen Referenzbereich liegt, überschreitet diese in der Placebo-Gruppe den oberen Grenzbereich (37 g/l). Im Vergleich behandelt zu nicht behandelt zeigen die Placebo-Tiere signifikant höhere Albuminkonzentrationen zu beiden Mess-

zeitpunkten. Der Kurvenverlauf ist parallel, jedoch nicht konstant. In keiner der Untergruppe kann eine Hypalbuminämie beschrieben werden.

Etwa 20 bis 50 % der Tiere pro Gruppe besitzen eine leichte Erhöhung der Aktivität der Alanin-Amino-Transferase. Diese überschreitet jedoch 70 Units pro Liter nicht. Die geringsten Abweichungen (bis 53 U/l) sind in der ALA_{Placebo}-Gruppe zu finden. Es können keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppen und im Vergleich zwischen Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren des jeweiligen Anästhesieregimes dargestellt werden. Der Kurvenverlauf der beiden DLA-Untergruppen zeigt sich nicht parallel. In den ALA-Untergruppen sind beide Kurven von konstantem und parallelem zeitlichen Verlauf.

In der ALA_{Placebo}-Gruppe besitzt kein Tier eine Erhöhung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase, jedoch in den anderen drei Gruppen. Der Maximalwert beträgt 310 Units pro Liter (DLA_{Verum}). Die Erhöhungen der Aktivität sind mit der Altersabhängigkeit vereinbar. Signifikante Unterschiede zwischen dem Untersuchungsbeginn und nach 60 Minuten sind in der ALA_{Verum} und ALA_{Placebo}-Gruppe vorhanden. In Gruppe ALA_{Verum} und ALA_{Placebo} sinkt die Alkalische-Phosphatase-Aktivität etwas ab. Die Unterschiede sind jedoch nicht klinisch bedeutsam. Während die Kurvenpaare der DLA-Anästhesie einen konstanten und parallelen Kurvenverlauf nehmen, kann in der ALA-Anästhesie nur ein paralleler zeitlicher Verlauf nachvollzogen werden.

Alle Tiere der beiden Narkoseregime (ALA und DLA) weichen nicht vom Referenzbereich für die Natriumionenkonzentration (Tab. 76) ab. Es sind weder Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten noch zwischen den Physostigminbehandelten und -unbehandelten Tieren vorhanden.

Mit Ausnahme eines Patienten besitzen alle Tiere der beiden Anästhesieregime Kalzium- und Magnesiumkonzentration im Referenzbereich. Ein Tier zeigt gleichzeitig eine leichte Hypokalziämie mit 2,23 mmol/l, Hypomagnesiämie (0,56 mmol/l) mit gleichzeitiger Hyperkaliämie (6,5 mmol/l), jedoch nur zu einem der beiden Messzeitpunkte. Ein Messfehler ist bei diesem Patienten nicht auszuschließen. Einzig in der DLA_{Placebo}-Gruppe kann ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messpunkten für die Kalziumionenkonzentration beobachtet werden. Dieser Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant. Zwischen den Verum-Tieren des DLA- und auch des ALA-Regimes bestehen keine signifikanten Unterschiede. Tiere der DLA-Untergruppen besitzen einen nicht-konstanten Verlauf für die Kalziumionenkonzentration (Tab. 79). Ansonsten sind die Kurvenverläufe stets konstant und parallel für Kalzium- und Magnesiumionengehalte.

Fünf der vierzig Tiere haben Abweichungen vom Referenzbereich der Kaliumionenkonzentration. Davon besitzt ein Tier der DLA_{Verum}-Gruppe eine leichte Erniedrigung mit

3,3 mmol/l zum 60-Minuten-Messzeitpunkt. Die verbleibenden vier Tiere zeigen eine Erhöhung der Kaliumionenkonzentration auf maximal 7,2 mmol/l. Einer dieser Patienten gehört zur DLA_{Placebo}-Gruppe ($[K^+] = 6,5$ mmol/l), die anderen drei gehören der ALA_{Placebo}-Gruppe an. Bei allen Tieren normalisiert sich der Kaliumhaushalt nach 60 Minuten wieder. Ein klinisch relevanter Abfall der Kaliumkonzentration vom Beginn der Untersuchung zum 60-Minuten-Wert kann nicht nachgewiesen werden. Zwischen den Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren der DLA- und auch der ALA-Gruppe besteht kein Unterschied. Der Kurvenverlauf sowohl in beiden DLA, als auch ALA-Untergruppen ist parallel. Konstant zeigen sich jedoch nur die beiden ALA-Kurven.

Die Konzentration an Chloridionen zeigt häufiger Abweichungen vor allem vom oberen Referenzbereich. Mit Ausnahme der DLA_{Verum}-Gruppe liegt der Median aller anderen Gruppen oberhalb des Referenzbereiches von 113 mmol/l. Das Maximum befindet sich bei 121 mmol/l. Kein Tier hat eine erniedrigte Chloridkonzentration. Mindestens 50 maximal 70 Prozent der Tiere einer Gruppe haben erhöhte Chloridgehalte. Klinisch relevante Unterschiede zwischen Messzeitpunkten innerhalb der Untergruppen und auch zwischen den Untergruppen bestehen nicht. In beiden Anästhesien verlaufen die Kurvenpaare konstant und parallel im zeitlichen Verlauf (Tab. 79, Tab. 81).

4.7 Nebenwirkungen

Fünf der 40 Tiere (12,5 %) zeigen eine Bradykardie (Tab. 12). In der Physostigmin-behandelten DLA-Gruppe erhält ein Patient bereits vor Applikation des Physostigmins Atropin. Die anderen vier Tiere fallen während der Untersuchung mit der Herzfrequenz ab. Bereits 5 Minuten nach Beginn der Applikation des Mittels sinkt bei einem Tier der DLA_{Verum}-Gruppe die Herzfrequenz so schnell und so stark ab, dass die weitere Applikation von Physostigmin abgebrochen werden musste. Danach normalisiert sich die Herzfrequenz selbständig. Ein weiteres Tier der DLA_{Verum}-Gruppe wird etwa 10 Minuten nach Ende der Kurzinfusion des Medikamentes bradykard und erhält Atropin. In der DLA_{Placebo}- sowie der ALA_{Verum}-Gruppe ist kein Tier bradykard. Zwei Patienten der ALA_{Placebo}-Gruppe werden nach 100 bzw. 120 Minuten bradykard und erhalten Atropin.

Sieben Tiere (17,5 %) zeigen während der Untersuchung eine Sinustachykardie. Bei fünf der beobachteten Tiere handelt es sich um Tiere, die Physostigmin erhalten (drei DLA-, zwei ALA-Gruppe). Zwei Tiere der ALA_{Placebo}-Gruppe weisen ebenfalls eine Erhöhung der Herzfrequenz bis 240 Schläge pro Minute auf. Alle Tiere sind im Zusammenhang mit dem Aufwachen tachykard und dies stets 10 bis 15 Minuten nach Untersuchungsbeginn. Herzrhythmusstörungen werden bei drei Tieren beobachtet. Keine dieser Rhythmusstörungen (AV-Block II. Grades, ventrikuläre Extrasystolen) führen zu hämodynamischen Konsequenzen.

Ein Tier der DLA_{verum}-Gruppe besitzt für etwa 10 Minuten einen horizontalen Nystagmus. Myoklonien im Gliedmaßenbereich beziehungsweise Streckkrämpfe fallen bei vier Tieren auf, wovon zwei der ALA_{Placebo}-Gruppe angehören und jeweils ein Tier jeweils eine der beiden Physostigmin-behandelten Gruppen angehört. Eine Miosis kann bei keinem Tier beobachtet werden.

Gastro-intestinale Nebenwirkungen im Sinne von Erbrechen, Speicheln oder Defäkation können bei keinem der untersuchten Tiere nachgewiesen werden.

5 Diskussion

5.1 Methodik

5.1.1 Untersuchte Tiere

Bei den untersuchten Tieren handelt es sich um großwüchsige Hunderassen. Der Median beträgt 36,5 kg. Jedoch zeigt die Körpermassespanne eine große Breite, die Tiere wiegen mindestens 21 kg und maximal 76 kg. Die Studie wurde auf großwüchsige Hunde beschränkt, da die Entnahme arteriellen Blutes für die Blutgasanalyse aus der Arteria dorsalis pedis erfolgt. Die Arteria femoralis wird aufgrund der stärkeren Invasivität und der Gefahr von Nachblutungen und Hämatombildung nicht verwendet.

Da Wirkstärke und Wirkdauer der Anästhetika stark vom Stoffwechsel abhängen, muss die Übertragbarkeit der Studie auf kleine und mittelgroße Hunde (< 20 kg) kritisch gesehen werden und fordert weitere Untersuchungen an entsprechenden Hunden. Es muss bei kleineren Hunden von einem höheren Medikamentenbedarf zur Erzielung der gleichen Wirkung ausgegangen werden als bei großwüchsigen Hunden (UNGEMACH 1991).

Zur Vermeidung einer akzidentiellen Überdosierung wurden bei sehr großwüchsigen Hunden (Rieserassen mit einer Körpermasse > 50 kg) eine einheitliche Maximaldosis von 2 mg pro Tier gewählt. Je nachdem, ob es sich um ein adipöses Tier handelt oder um ein normal konstituiertes Tier (beispielsweise eine trainierte Dogge), mag ein unterschiedlicher Wirkspiegel erreicht worden sein. Bei adipösen Tieren kann sich der Wirkstoff im Fettgewebe anreichern und damit das Physostigmin möglicherweise länger wirksam sein.

Die jüngsten Tiere sind ein halbes Jahr, das Älteste ist 10 Jahre alt (Median 3,5 Jahre). Tiere ab einem Alter von drei Monaten werden nach ERHARDT (1990) als anästhetisch erwachsen eingestuft. Demzufolge sollten pharmakologische Besonderheiten bei Jungtieren in dieser Untersuchung keine Rolle spielen. Altersbedingt anästhetische Veränderungen könnten eine Bedeutung haben. Eine Beurteilung hinsichtlich des biologischen Alters wäre möglicherweise sinnvoll (ALEF und OECHTERING 1998). Keines der Tiere zeigte während der Untersuchung klinische und hämo-dynamische Auffälligkeiten, die altersbedingt einen Einfluss auf die Untersuchung gehabt hätten.

Das Geschlecht der verschiedenen Gruppen ist inhomogen verteilt. In der Gesamtheit sind zwei Drittel der Tiere männlich und der Rest ist weiblichen Geschlechts. Von Bedeutung könnte dies im Hinblick auf das Auftreten anticholinergischer Symptome sein. Beim Menschen konnten HOLZGRAFE et al. (1973) sowie LINK et al. (1997) ein häufigeres Auftreten des zentral anticholinergischen Syndroms bei Frauen beobachten. Etwa 64 beziehungsweise

78 % der untersuchten Probanden mit zentral anticholinerger Symptomen sind weiblichen Geschlechts.

Die Auswahl der Untersuchungstiere erfolgte aufgrund von Anamnese und Allgemeinuntersuchung (Patienten gehören ASA I und II an). Da zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns die Ergebnisse der O-Wert-Laboruntersuchung noch nicht vorlagen, werden zunächst alle Tiere eingezogen. Drei Tiere wurden aufgrund von Elektrolytverschiebungen zum Untersuchungsbeginn (zwei Tiere) oder mehrfach nicht möglicher Entnahme von arteriellem Blut während der Untersuchung (ein Tier) aus der Auswertung der Ergebnisse ausgeschlossen. Die Elektrolytverschiebungen könnten möglicherweise durch das Physostigmin ausgelöst worden sein, da es als sonstigen Bestandteil einen hohen Gehalt an Natrium in Form des Natriumdisulfit enthält. Daneben sollen Tiere mit metabolischen Störungen insbesondere Elektrolytverschiebungen, welche potentiell Unruhezustände beziehungsweise Exzitationen auslösen könnten, nicht an der Untersuchung teilnehmen. Bei einigen Patienten ist das erneute Einbringen eines arteriellen Katheters nicht mehr möglich, so dass entsprechende arterielle Blutgasanalysen nicht durchgeführt werden konnten.

5.1.2 Untersuchte Parameter und Messmethoden

5.1.2.1 Vitalparameter

Die Herzfrequenz und der Herzrhythmus (Elektrokardiogramm) werden kontinuierlich über die gesamte Untersuchungszeit mittels Multifunktionsgerät überwacht.

Das verwendete Multifunktionsgerät besitzt einen Messbereich von 10 bis 250 Schlägen pro Minute. Es ist damit in der Lage hohe Herzfrequenzen, wie sie nach Antagonisierung mit Naloxon und Atipamezol (BECKER 1995) auftreten und auch unter Anwendung von Physostigmin zu erwarten sind (HORRIGAN 1977), zu erfassen. Auch niedrige Frequenzen (im Tiefschlaf, Physostigmin-Wirkung) können ermittelt werden. Die Notwendigkeit der Verwendung eines Gerätes mit einer solch großen Messspanne zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung, es wurden Herzfrequenzen sowohl kleiner 30 als auch größer 200 Schläge pro Minute beobachtet.

Neben der optischen Erfassung über den Monitor des Multifunktionsgerätes wird zu den angegebenen Messzeitpunkten zusätzlich das Herz auskultiert und gleichzeitig der Puls gefühlt. Dies soll insbesondere bestehende Pulsdefizite aufdecken und daneben vor allem bewegungsbedingte Artefakte vermeiden, welche mit dem Multifunktionsgerät nicht aufgedeckt werden.

Der systolische und diastolische Blutdruck stellt einen essentiellen Bestandteil der Beurteilung der Herzkreislauffunktion dar. Dieser ist bedeutsam für die ausreichende Gewebs-

durchblutung und abhängig von der Pumpleistung (Auswurfleistung) und dem peripheren Widerstand. Aufgrund der besseren Praktikabilität in der Aufwachphase wird sich in dieser Untersuchung eines nicht-invasiven Messsystems bedient. Es handelte sich um ein oszillometrisches Messverfahren, welches nach KITTLESON und OLIVIER (1983) eine gute Korrelation mit dem direkten arteriellen Blutdruck zeigt.

Da die Tiere eine relativ enge Größenspanne und ein relativ enges Gewicht besaßen, spielen Einflüsse auf die Blutdruckmessung in dieser Untersuchung eine untergeordnete Rolle. So war es möglich stets die gleiche Blutdruckmanschette zu verwenden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation der Operation und des arteriellen Katheters bei den Patienten verschiedene Messorte gewählt werden mussten (Vordergliedmaße, Hintergliedmaße, Schwanz). Dies erschwert die Vergleichbarkeit (MORRSTRATHMANN und TILLMANN 1989, SCHNEIDER 1999) der Untersuchungsergebnisse.

Zudem werden Schleimhautfarbe und kapilläre Rückfüllzeit an der bukkalen Fangschleimhaut untersucht. Es handelt sich hierbei um ein rein subjektives Schätzverfahren, was die Aussage natürlich einschränkt und somit nicht zur alleinigen Beurteilung der Herz-Kreislauf-Funktion herangezogen wurde.

Anästhetika insbesondere ihre Kombination bedingen eine starke Atemdepression mit den Folgen einer Hyperkapnie und Hypoxie. Die Beurteilung der Atmung erfolgt anhand der Ermittlung der Atemfrequenz und der Schleimhautfarbe. Da diese Vitalparameter jedoch keine Aussage über den Gaswechsel zulässt, werden zusätzlich arterielle Blutgasanalysen durchgeführt (ALEF und OECHTERING 1994).

Die Körpertemperatur wird durch den Einsatz verschiedener Anästhetika, aber oftmals auch durch die Art und Dauer der Operation und Größe der Tiere beeinflusst. Der Faktor Größe spielt für diese Untersuchung eine untergeordnete Rolle, da die Tiere alle zu den großen Rassen gehören. Der Wärmeverlust über eine großflächig eröffnete Bauch- oder Brusthöhle kann hier ebenfalls ausgeschlossen werden, da keine derartige Operation durchgeführt wurde. Von großer Bedeutung ist der Einsatz bestimmter Anästhetika (Phenothiazine, α_2 -Agonisten), die nachweislich zu einer Dämpfung des Thermoregulationszentrums führen (ERHARDT et al. 2003). Und damit entscheidend die Verstoffwechselung von Anästhetika und das Aufwachverhalten beeinflussen.

Die Messung der Körpertemperatur erfolgt stets rektal. Dies birgt neben den üblichen Problemen durch im Rektum befindlichen Kot und einen herabgesetzte Schleimhautdurchblutung bei Hunden nach einer Epiduralanästhesie die Gefahr einer Fehlmessung aufgrund des offen stehenden Anus.

5.1.2.2 Laboruntersuchungen

Sowohl der Säure-Basen-Status als auch die Blutgase werden unmittelbar nach Entnahme im arteriellen Blut bestimmt. Dabei erfolgte eine Temperatur- und Hämoglobinkorrektur (Messung mittels Mehrwellenlängenoximeter²⁹), so dass Einflüsse von Körpertemperatur und Änderungen der Hämoglobinkonzentration, wie sie MEYER 1994 zeigte, ausgeschlossen werden können.

Als nicht ganz unproblematisch hat sich die Verwendung eines handelsüblichen Venenverweilkatheters zur arteriellen Punktion der A. dorsalis pedis erwiesen. Dieser erscheint relativ kurz und knickt sehr schnell ab, was die Entnahme von arteriellem Blut erschwert und unter Umständen zum Aufziehen von Luftblasen führt. Dies kann zu fehlerhaften Messergebnissen vor allem des Sauerstoff-Partialdruckes führen.

Unterschiede im arteriellen Sauerstoffstatus können durch die Verwendung unterschiedlicher inspiratorischer Sauerstoffkonzentrationen bedingt sein. So erhielt ein Teil der Tiere eine reine Injektionsnarkose und atmete Raumluft (21 Vol.-% Sauerstoff). Bei anderen wurde die Anästhesie mit Isofluran in 100 Vol.-% Sauerstoff erhalten. Diese Patienten atmeten jedoch beim Verbringen in den Studienraum und bei den Vorbereitungen zur Messung (Anschließen des Überwachungsgerätes) ebenfalls Raumluft. Zehn Minuten nach Untersuchungsbeginn erreichten die Hunde nach Inhalation von 100 Vol.-% Sauerstoff wieder Sauerstoff-Partialdrücke im Referenzbereich für Raumluftatmung und unterschieden sich damit nicht von den Hunden nach Injektionsnarkose. Sedationsgrad und Blutgasuntersuchungen erfolgten jeweils zeitgleich, so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse von reiner Injektionsnarkose (21 Vol.-% Sauerstoff) mit den Tieren mit zusätzlicher Inhalationsnarkose (100 Vol.-% Sauerstoff) möglich ist. Der in der DLA_{Placebo}-Gruppe vorhandene Ausreißer mit einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck zum Untersuchungsbeginn von 375 mmHg wurde nach reiner Inhalation von 100 Vol.-% Sauerstoff in der Inspiration rasch in den Aufwachraum verbracht und mit den Untersuchungen begonnen. Auch bei diesem Patienten normalisierte sich der Partialdruck innerhalb von 10 Minuten nach Untersuchungsbeginn.

Die Untersuchung von Hämatologie und klinischer Chemie hatte zwei Ziele. Zum einen sollten metabolische Störungen, welche für abweichendes Verhalten in der Aufwachphase verantwortlich sein könnten, erkannt werden. Andererseits sollten Einflüsse des Physostigmins auf den Stoffwechsel zum Messzeitpunkt 60 Minuten nach Physostigmin-Applikation aufgedeckt werden.

Die Wahl dieses Messzeitpunktes sollte hier sicher kritisch diskutiert werden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt nach GIACOBINI et al. (1987) für den Hund bei 30,74 +/-17,12 Minuten und nach HARTVIG et al. (1987) ist der antisedative Effekt nach 30 bis maximal 60 Minuten verschwunden, so dass unter Umständen nach 60 Minuten Physostigmin nicht mehr in aus-

reichendem Maße im Körper zirkuliert, um direkte Einflüsse auf den Stoffwechsel zu haben. Andererseits könnte der Messzeitpunkt nach 60 Minuten zu früh gewählt sein, um möglicherweise später auftretende Auswirkungen des Physostigmins auf den Stoffwechsel zu detektieren. Auch ist eine punktuelle Messung wenig geeignet, diese Fragestellung zu beantworten. Da die Untersuchung an klinischen Patienten erfolgt, die nicht über das für die durchgeführte Operation übliche Maß hinaus hospitalisiert werden sollten, waren spätere Blutentnahmen nicht möglich.

5.1.2.3 Sedations- und Analgesiescore, Einschlaf- und Aufwachverhalten

Die etablierten Protokolle zur Feststellung der Sedationsstärke erschienen für die vorliegende Untersuchung zu oberflächlich, so dass eine Kombination aus mehreren Protokollen zur Ermittlung eines möglichst genauen Sedationsgrades gewählt wird. Für die vorliegende Arbeit wird eine Modifikation aus den Protokollen von AMBUEL et al. (1992), ANSAH et al. (2000), TACKE (2002) sowie MURRYA et al. 2004 erarbeitet und angewendet, jedoch noch nicht abschließend evaluiert.

Der Grad der Sedation, aber auch das Aufwachverhalten wird durch jede Manipulation am Tier (Auskultation, Feststellung der Pupillengröße, Blutprobenentnahme) beeinflusst. Leider lassen sich diese Einflüsse unter den gegebenen klinischen Untersuchungsbedingungen nicht komplett ausschließen.

Der hier angewendete Melbourne Pain Scale von FIRTH und HALDANE (1999) gibt einen Überblick über das Schmerzempfinden der untersuchten Tiere. Die nur geringen Unterschiede zwischen den Gruppen könnten durch die geringe Sensitivität der Schmerzbeurteilung bedingt sein. Andererseits könnte dies auch als Hinweis auf eine gute bis sehr gute Schmerzausschaltung durch das zur Narkoseeinleitung verwendete Opioid in Kombination mit dem verabreichten nichtsteroidalen Antiphlogistikum sowie den angewandten lokalanästhetischen Maßnahmen gewertet werden. Generell ist die Beurteilung der Analgesie am sedierten Tier weitaus schwieriger als am unsedierten Tier. Gründe liegen in der Restwirkung der Anästhetika (morphinbedingte Verhaltensänderungen wie Lautäußerungen, Wirkungen auf Herz-Kreislaufparameter), die dem Untersucher eine höhere Schmerzhaftigkeit vorspiegeln können (HANSEN et al. 1997, HARDIE 2001). Daneben behindern der sedative Effekt der Anästhetika und die Reaktion auf Palpationsreize die Beurteilung von Mimik und auch Einnahme verschiedener Stellungen und Haltungen.

Die Beurteilung von Einschlaf- und Aufwachverhalten erfolgt mittels einfach beschreibenden Systemen (BECKER 1995). Zudem wird beurteilt, ob andere anästhetische Auffälligkeiten wie Lautäußerungen, Muskelzuckungen sowie Anfälle auftreten oder Symptome des Zentral Anticholinergen Syndroms beobachtet werden können. Eine Abgrenzung, inwiefern die beobachtete Störung medikamentell ausgelöst wurde, dem Exzitationsstadium entsprechend

normal oder ein Symptom des Zentral Anticholinergischen Syndroms ist, ist nicht in jedem Fall möglich.

5.1.3 Untersuchungsgruppen, Anästhesieprotokolle und Physostigmin-Dosierung

Die Dosierungen der beiden verwendeten Anästhesieprotokolle sind etabliert (SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1993, 1995 sowie ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1995) und erlaubt den Vergleich der Anästhesieregime. Zum Untersuchungsbeginn ist der Sedationsgrad aller untersuchten Tiere annähernd gleich und erlaubt ebenfalls eine Vergleichbarkeit der Untergruppen.

Die Zuordnung zu den beiden Anästhesiegruppen erfolgt in erster Linie indikationsgebunden und damit nicht randomisiert. Bei Tieren der Acepromazin-Levomethadon-Gruppe sollen in der Regel längere Eingriffe durchgeführt werden, wobei eine postoperative Ruhigstellung (durch das Acepromazin) angestrebt ist. Wogegen bei den Diazepam-Levomethadon-Tieren in der Regel kürzere weniger invasive Eingriffe geplant sind. Inhalt der Untersuchungen ist einzig der Vergleich der Physostigmin-behandelten und –unbehandelten Tiere innerhalb einer Anästhesiegruppe (entweder Verum-Placebo in DLA oder in ALA). Es erfolgt kein Vergleich zwischen den Anästhesiegruppen. Da Gewichts-, Alters- und Körpermasseverteilung statistisch vergleichbar sind und eine Randomisierung hinsichtlich der Anwendung von Physostigmin erfolgt, erscheint eine vergleichende Betrachtung innerhalb der Anästhesiegruppe gerechtfertigt.

Die Zuordnung zu Verum beziehungsweise Placebo findet bereits durch die Herstellerfirma randomisiert statt (nummerierte Ampullen mit gleichaussehendem Inhalt), die Randomisierungsliste wurde erst nach Abschluss der Untersuchung offen gelegt, so dass eine Beeinflussung der Untersucherin ausgeschlossen werden kann.

Da es sich um klinische Patienten mit unterschiedlichen Indikationen zur Anästhesie handelt, sind Dauer und Art der Anästhesie (Erhaltung mittels Isofluran beziehungsweise Injektionsanästhesie) sowie die Menge an zusätzlich verabreichten Anästhetika individuell verschieden. Dies schränkt ebenso wie die Anwendung zusätzlicher Lokal- und Regionalanästhetika die Vergleichbarkeit ein. Jedoch wird hinsichtlich der Epiduralanästhesie im einzelnen Narkoseprotokoll Homogenität gewahrt. Der Einsatz des nichtsteroidalen Antiphlogistikums Carprofen als zusätzliches Analgetikum kam in allen Gruppen in nahezu gleicher Zahl und stets gleicher Dosis vor, so dass diesbezüglich die Gruppenhomogenität nicht gestört ist.

Dosierungsangaben des Physostigmins für den Hund schwanken zwischen 0,02 mg/kg KM bei Atropinvergiftung (PLUMB 2002) und 0,05 mg/kg KM (LÖSCHER 2003). Im Zusammenhang mit der Ivermectin-Vergiftung werden Dosierungen um 0,04 mg/kg KM von NELSON

(2003) angegeben. Aufgrund des in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungspotentials wird eine Dosis von 0,04 mg/kg KM gewählt und im Verlauf der Untersuchungen bei allen Hunden beibehalten.

5.1.4 Datenerfassung, Statistik und graphischen Darstellung

Wenngleich dies aus statistischer Sicht nicht völlig korrekt ist, werden sowohl für normal- als auch nicht normalverteilte Daten als Streuungsmaße Mittelwert und Standardabweichung, aber auch Median und Perzentile angegeben. Dies soll einen Vergleich der zum Teil nicht normalverteilten Daten (SHAPIRO-WILKS-Test) innerhalb der Untersuchung, aber auch mit anderen Untersuchungen ermöglichen. Ähnliche Gründe hat die gewählte graphische Darstellung nicht normalverteilter Daten in Form von Mittelwert und Standardabweichung als Liniendiagramm. Verläufe über die Zeit sind so für den Betrachter besser erfassbar.

Die Datenerfassung erfolgt für jeden Patienten zu jedem Messzeitpunkt nach den gleichen Schemata (Methodik). Treten während der Untersuchung (außerhalb der Messzeitpunkte) Auffälligkeiten auf (beispielsweise im Aufwachverhalten), so werden diese gesondert aufgeführt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Sedation

In allen vier Untergruppen nimmt der Sedationsgrad vom Ausgangswert bis zum Untersuchungsende deutlich ab. Unter Physostigmineinfluss unterscheidet sich der Sedationsgrad im Diazepam-Levomethadon-Narkoseprotokoll. Bereits nach zehn Minuten ist der Sedationsgrad bei den Physostigmin-behandelten Diazepam-Levomethadon-Tieren um fast die Hälfte reduziert und das Vigilanzniveau erhöht. Dieser Zustand ist in der Placebo-Gruppe erst nach mehr als 30 Minuten erreicht. Ähnliche Beobachtungen sind für die Zeit bis zum Kopfheben zu beschreiben. Diese ist in der Verum-Gruppe mit fünfzehn Minuten halb so lang wie in der Placebo-Gruppe mit dreißig Minuten.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie kann postuliert werden, dass beim Hund die Wirkung von Physostigmin im hier angewendeten Diazepam-Levomethadon-Narkoseregime innerhalb der ersten zehn Minuten also während der Applikationszeit eintritt. Dies deckt sich mit den Angaben für den Menschen von DENNHARDT (1985) und STARKE (1992). Diese beschreiben einen Wirkungseintritt mit einer halben bis fünf Minuten.

Ähnliche sedationsverkürzende Ergebnisse traten in verschiedenen humanmedizinischen Studien (SCHNECK 1988, SCHNECK et al. 1988 und 1989, LATASCH et al. 2003) auf. LATASCH et al. (2003) konnten bei der Narkosekombination aus Atropin-Midazolam-

Methohexital-Natrium-Fentanyl-Vecuroniumbromid und Inhalationsanästhesie unter Verwendung von Physostigmin nach zehn und zwanzig Minuten deutlich niedrigere Sedationsgrade beobachten und zeigten dass die Probanden früher ansprechbar waren. SCHNECK et al. (1988) bewiesen, dass nach Durchführung von Allgemeinanästhesien (Opioid Pethidin, Prämedikation: Atropin und Promethazin, Relaxation mit Succinylcholin oder Alcuronium) die Patienten unter Anwendung von Physostigmin schneller aufwachten und ein signifikant höheres Vigilanzniveau zeigten im Vergleich zu Placebo und Naloxon.

Untersuchungen bei Diazepam-Narkosen und auch Benzodiazepin-Vergiftungen wurden von Di LIBERTI et al. (1975) sowie NAGY und DESCI (1977) durchgeführt. Diese beweisen ebenfalls einen Weckeffekt des Physostigmins. Auch HILL et al. (1977) weisen nach, dass die post-operative Somnolenz durch Physostigmingabe positiv beeinflusst werden kann. Dieser Arousaleffekt wird von HILL et al. (1977) durch Anstieg und Normalisierung des durch die Narkose bedingt erniedrigten Acetylcholinpiegels im Gehirn erklärt.

Unterschiede zwischen der mit Physostigmin-behandelten Gruppe und der Placebo-Gruppe konnten in der vorliegenden Untersuchung jedoch nur im Beobachtungszeitraum zehn bis vierzig Minuten beobachtet werden. Nach sechzig Minuten stimmte der Sedationsgrad der behandelten und unbehandelten Tiere der Diazepam-Levomethadon-Anästhesie annähernd überein. Eine mögliche Erklärung ist der schnelle Wirkeintritt und die durch die kurze Eliminationshalbwertszeit und die hohe Clearance-Leistung (GIACOBINI et al. 19987) bedingte kurze Wirkdauer (LÖSCHER 1996) beim Hund.

Beim Acepromazin-Levomethadon-Regime hingegen führt der Einsatz von Physostigmin nicht zu einer Verringerung des Sedationsgrades und damit auch nicht zu einem schnelleren Kopfheben im Vergleich zu den unbehandelten Tieren. Jedoch kann bei zwei behandelten Patienten 40 bis 50 Minuten nach Untersuchungsbeginn eine Art „Wegschlummern“ beobachtet werden. Dies könnte als Wirkungsverlust des Physostigmins interpretiert werden. Andererseits ist es nicht untypisch, dass Tiere unter Einfluss von Acepromazin wieder einschlafen. Ein möglicher Grund könnte die lange Wirkung von Acepromazin sein. So konnten HASHEM et al. (1992) eine Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Gabe von sieben Stunden nachweisen.

Unklar bleibt, aus welchem Grund bei einer Ataranalgesie mit Diazepam und Levomethadon ein antisedativer Effekt des Physostigmins beobachtet werden kann, dieser jedoch in der Neuroleptanalgesie mit Acepromazin und Levomethadon völlig fehlt. Insbesondere da in der Humanmedizin wiederholt bewiesen werden konnte, dass Physostigmin auch die sedative Wirkung im Zusammenhang mit dem Zentral Anticholinergischen Syndrom bei verschiedenen Phenothiazinen aufheben kann und einen Weckeffekt erzielt (BURKS et al. 1974, DAUNDERER 1980, LAUVEN und CALAMINUS 1995).

Eine denkbare Erklärung ist die Abhängigkeit des Effektes von der verabreichten Phenothiazindosis. Möglicherweise wird bei einer üblichen anästhetischen Acepromazindosierung kein zentraler Acetylcholinmangel ausgelöst, der mit Physostigmin behandelt werden kann. Während ein derartiger Mangel nach starker Überdosierung entstehen könnte. Phenothiazine werden in der humanmedizinischen Anästhesiologie weitaus seltener eingesetzt, so dass vergleichende Untersuchungen zum Einsatz von Physostigmin in der Aufwachphase nach in phenothiazin-gestützten Anästhesien fehlen. Ihr Einsatz erstreckt sich eher im Bereich der Psychotherapie. Wo sich die humanmedizinischen Beschreibungen in der Regel auf suizidale Überdosierungen von Phenothiazinen und der Anwendung von Physostigmin beschränken (BERNARDS 1973).

5.2.2 Analgesie

Aufgrund des eingesetzten starken Analgetikums Levomethadon traten erwartungsgemäß nur leichte Schmerzäußerungen auf. Zum Untersuchungsbeginn waren achtzig bis neunzig Prozent der Tiere vollkommen schmerzfrei. In allen Gruppen konnten jedoch subtile Anzeichen für Schmerzen zumindest am Untersuchungsende beobachtet werden (maximal acht der siebenundzwanzig möglichen Schmerzpunkte: leichte Schmerzen).

Im statistischen Vergleich können sehr geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Diazepam-Levomethadon-Narkose beobachtet werden (zwei Schmerzpunkte bei maximaler Punktzahl von 27) für den Zeitraum 30 bis 60 Minuten. Klinisch bedeutsam ist dieser Unterschied nicht. Als wahrscheinliche Ursache kann der höhere Wachheitsgrad (Aktivitätsgrad) angesehen werden, da auch dieser in den Schmerzscore einbezogen ist. Beispielsweise führt bereits eine Umlagerung zur Erhöhung des Schmerzgrades. Dies macht deutlich wie schwierig die Beurteilung der Analgesie am sedierten Tier ist und wie leicht fälschlicherweise erhöhte Schmerzpunkte zustande kommen können.

Nach Anwendung von Physostigmin steigt in der Diazepam-Levomethadon-Gruppe trotz Weckeffekt die Schmerzempfindung nur wenig an. Dies scheint dem starken analgetischen Effekt des μ -Rezeptor-Agonisten l-Methadon geschuldet zu sein. Welches den in der Literatur beschriebenen eigenen analgetischen Effekt des Physostigmins zu überlagern vermag.

Dieser ist nach Untersuchungen von AIELLO-MALMBERG et al. (1979) bei der Katze durch einen direkten Zusammenhang zwischen der Physostigmin-Applikation und dem Anstieg von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) im Gehirn bedingt und demonstriert damit einen analgetischen Effekt von Physostigmin. Bereits 1945 konnten FRODMARK und WRAMMER Verschaltungen zwischen cholinergen und antinozizeptiven Bahnen im Gehirn nachweisen. Auch HARTVIG et al. (1989) konnten enge Beziehungen zwischen dem Schmerzempfinden und cholinergen Verschaltungen nachweisen. Mittlerweile konnten im Rückenmark, Gehirn

und in der Peripherie (Literatur in PÖYHIÄ 2000) antinozizeptive Effekte cholinergen Rezeptoren zugeordnet werden. Nach Ergebnissen von PETERSSON et al. (1986) gleicht der analgetische Effekt von Physostigmin für kurze Zeit dem von Pethidin. BEILIN et al. wiesen 2005 nach, dass durch Physostigmin-Einsatz ein opiatsparender Effekt erzielt werden kann.

Eine Aussage über die Stärke des analgetischen Effektes des Parasympathomimetikums Physostigmin kann aufgrund der gleichzeitigen Anwendung des stark wirkenden Morphinderivates l-Methadon in der hier dargestellten Studie nicht getroffen werden. Sicher ist jedoch das im Gegensatz zur Anwendung von Naloxon, bei dem ebenfalls ein Weckeffekt erzielt wird, der analgetische Effekt des Opioids aufgehoben wird, dies bei Anwendung von Physostigmin nicht erfolgt. Die analgetische Wirkung des Opioids bleibt bestehen. Inwiefern der Effekt einzig der Wirkung des l-Methadons geschuldet ist oder ob die Schmerzausschaltung bedingt ist durch den Einsatz des μ -Rezeptor-Agonisten und des Physostigmins bleibt für die vorliegende Studie ungeklärt.

5.2.3 Aufwachverhalten

Obgleich die Tiere tendenziell unruhiger aufwachen, als sie eingeschlafen sind, lässt sich dieser Unterschied statistisch nicht bestätigen. Auch Lautäußerungen treten etwas häufiger in der Aufwachphase auf. Dies ist jedoch nur in der unbehandelten Acepromazin-Levomethadon-Narkose statistisch gesichert, da hier neunzig Prozent mit Lautäußerungen reagierten. Das Auftreten von Muskelzuckungen und Krämpfen unterscheidet sich in Einschlaf- und Aufwachphase nicht.

Physostigmin hat weder in der Diazepam-Levomethadon- noch in der Acepromazin-Levomethadon-Narkose einen die Aufwachqualität verbessernden Effekt. Verschiedene Studien in der Humanmedizin zeigen hingegen, dass Physostigmin die Aufwachqualität deutlich positiv beeinflussen kann. Die Patienten wachen nach Auftreten von zentral anticholinergen Symptomen unter Physostigmingabe deutlich ruhiger und entspannter auf, wenngleich nicht in jedem Fall schneller (BOEDEN und SCHMUCKER 1985, DENNHARDT et al. 1985, RUPREHT und DRORACEK 1985, SCHNECK et al. 1988, TEMPEL 1989, RUPREHT 1991, LATASCH et al. 2003). Bei den zitierten Untersuchungen wurden unterschiedliche Narkoseregime verwendet.

Ein möglicher Rückschluss aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung im Vergleich mit den Ergebnissen humanmedizinischer Studien wäre, dass die hier beobachteten Aufwachstörungen (Hochschnellen, Fluchtreaktionen, Muskelzuckungen und Lautäußerungen) nicht auf einen zentralen Acetylcholinmangel zurückzuführen sind und damit nicht als Zeichen eines Zentral Anticholinergischen Syndroms anzusprechen sind. Die Häufigkeit eines solchen in der Aufwachphase beim Hund ist bisher nicht beschrieben. Eine Hypothese

der vorliegenden Arbeit war, dass ein Teil der Aufwachstörungen beim Hund durch ein ZAS bedingt sein könnte. Diese scheint sich nicht bestätigt zu haben.

5.2.4 Vitalparameter

5.2.4.1 Herz-Kreislauffunktionen

In der vorliegenden Untersuchung können keine Unterschiede der Herzfrequenzen zwischen den mit Physostigmin behandelten Tieren und denen mit Placebo gefunden werden. Eine Ausnahme stellt der leichte (nicht signifikante) Abfall der Herzfrequenz in der DLA_{Verum}-Gruppe dar.

Die in dieser Untersuchung aufgetretenen bradykarden Herzrhythmen sind sowohl in den Physostigmin-behandelten als auch -unbehandelten Gruppen zu beobachten. Die vier als behandlungswürdig eingestuft Patienten sind sowohl im Diazepam-Levomethadon-Regime (zwei Verumtiere, ein Placebotier) und auch im Acepromazin-Levomethadon-Regime (ein Tier der Placebogruppe) zu finden. Diese vier Hunde besitzen Frequenzen deutlich unter 50 Schlägen pro Minute (bis zu 26 Schläge pro Minute) und werden mit Atropin behandelt. Daneben zeigen elf weitere Hunde (27,5 %) Herzfrequenzen zwischen 50 und 60 Schläge pro Minute in der Aufwachphase. Die Verteilung war homogen. Mit Ausnahme der DLA_{Placebo}-Gruppe zeigen pro Gruppe drei Tiere eine derartig erniedrigte Herzfrequenz.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass Physostigmin eine Herzfrequenzsenkende Potenz beim Hund besitzt. Sowohl während als auch kurz nach der Applikation von Physostigmin können dramatisch schnelle Herzfrequenzabfälle auftreten, die einer medikamentellen Therapie bedürfen. Von HORRIGAN (1977) hingegen wurde eine Bradykardie beim Hund erst nach Dosierungen von 0,4 bis 4 mg/kg KM Physostigmin beobachtet und trat nach initialer Tachykardie beziehungsweise Blutdruckabfall auf. SCHNEIDER und JANNING (1982) beobachteten beim Hund bei Dosen von 0,03 mg/kg eine leichte Bradykardie, während die Frequenz ab Dosen von 0,06 mg/kg KM eher anstieg.

In humanmedizinischen Untersuchungen wird sowohl von einer Herzfrequenzsteigerung (BREZENOFF und GUILIANO 1982, JANOWSKY et al. 1983) als auch von Herzfrequenzabfällen berichtet. Während man initial davon ausging, dass eine Bradykardie aufgrund von zu schneller Applikation, Überdosierung oder Applikation ohne Vorkommen anticholinerg Symptome auftritt (KOELLE 1970, GRANACHER und BALDESSARINI 1975), zeigen Untersuchungen von SCHNECK et al. (1989) sowie LATASCH et al. (2003), dass auch die Standarddosierung zur Absenkung der Herzfrequenz führen kann.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Bradykardie und einer Hyperkapnie ist in dieser Untersuchung nicht nachvollziehbar. Von allen untersuchten Tieren zeigen 92,5 %

zum Untersuchungsbeginn einen arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck über dem oberen Referenzbereich. Vier Tiere besaßen einen arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck über 60 mmHg, wovon kein Patient eine Bradykardie entwickelte. Eine zu schnelle Applikation als Ursache der Bradykardie erscheint ebenfalls unwahrscheinlich, da bei allen Hunden die Gesamtmenge kontinuierlich über zehn Minuten im Perfusor verabreicht wurde.

BOWMAN und RAND (1980) und GOODMAN und GILMAN (1980) beschrieben eine Bradykardie mit Todesfolge unter Physostigmingabe. RUPREHT und DWORACEK postulierten 1985 und 1989 für den Menschen, dass bei normokapnischen und normoxischen Patienten nicht mit Bradykardie und Blutdruckabfall zu rechnen ist. Die sichere Anwendung unter der Voraussetzung normaler Blutgasverhältnisse veröffentlichten RIDING und ROBINSON bereits 1961.

Wie beschrieben kann bei sieben Tieren eine Erhöhung der Herzfrequenz über 160 bis zu 240 Schlägen pro Minute beobachtet werden. Fünf dieser Tiere sind Physostigmin behandelt worden. Neben bradykarden können in gleichem Maße auch tachykarde Zustände im Zusammenhang mit der Physostigmin-Applikation auftreten (BREZENOFF und GUILIANO 1982, JANOWSKY et al. 1983). Diese sind jedoch stets nur sehr kurzzeitig und bedürfen keiner spezifischen Therapie.

Aus den dargestellten kardio-vaskulären Effekten folgt, dass Patienten mit Herz- und Gefäß-erkrankungen diesbezüglich eng überwacht werden sollten. Den hier präsentierten Ergebnissen stehen Veröffentlichungen von DWORACEK et al. (1982, 1985) mit ihren Behauptungen konträr gegenüber. Physostigmin könne aufgrund seiner „im Prinzip“ fehlenden Nebenwirkungen und „großen therapeutischen Breite“ präventiv vor Narkoseende bei zu erwartender prolongierter Aufwachphase oder beim Koma unbekannter Genese verwendet werden.

Die Pulsqualität veränderte sich in Abhängigkeit von der Zeit bei drei der vier Gruppen (DLA-_{Verum}, ALA-_{Verum} und ALA-_{Placebo}), so dass ein kräftiger Puls bei Untersuchungsende vorherrschte. Als Ursache für die Verbesserung der Pulsqualität kann eine verbesserte Zirkulation nach Abnahme der Kreislauf beeinflussenden Wirkung der Anästhetika genannt werden. Die vier Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Stärke der Pulswelle. Beschreibungen zur Veränderung der Pulsqualität nach Physostigmingabe liegen weder in der Human- noch Tiermedizin vor.

Der systolische Blutdruck weist in der Diazepam-Levomethadon-Gruppe keine Unterschiede bei den mit Physostigmin- oder Placebo-behandelten Tieren auf, obgleich dieser nach Physostigmingabe im zeitlichen Verlauf eine steigende Tendenz annimmt. Bei den Tieren unter Acepromazin-Levomethadon-Regime treten jedoch statistisch signifikante Unterschiede auf. Zum Messzeitpunkt zehn bis fünfzig Minuten besitzen die Physostigmin-behandelten Tiere einen um 15 mmHg niedrigeren Blutdruck als die -unbehandelten Tiere.

Der blutdrucksenkende Effekt des Acepromazins ist schon seit vielen Jahrzehnten auch beim Hund bekannt (SOMA 1971, BOSTROM 2003). EBERSPÄCHER et al. (2005) zeigten, dass selbst die intramuskuläre Verabreichung niedriger Dosen (0,02 mg/kg KM) beim Hund zu Blutdruckabfällen innerhalb von 20 Minuten auf bis 70 % des Ausgangswertes führen können. Dies kann durch die vorliegende Untersuchung erneut bestätigt werden. An einigen Messzeitpunkten ist der systolische Blutdruck in der Acepromazin-Levomethadon-Gruppe bis zu 25 mmHg niedriger als in der Diazepam-Levomethadon-Gruppe. Interessant ist die zusätzliche blutdrucksenkende Potenz des Physostigmins. Zwar werden bei den kreislaufgesunden Studientieren mediane systolische Blutdrücke 100 mmHg kaum unterschritten, doch sollte die Potenzierung der Hypotension bei Risikopatienten Beachtung finden.

BREZENOFF und GUILIAMO (1982), JANOVSKEY et al. (1974, 1983) sowie NILSSON et al. (1983) gehen von einer Blutdruck-steigernden Wirkung des Physostigmins aus, BREZENOFF und GUILIAMO (1982) beschreiben diese auch für den Hund. Sie vermuten eine Verschaltung muskarinerger mit sympathischen Bahnen in Medulla, Pons und beim Hund auch im Hypothalamus. SCHNECK et al. (1989) postulieren die dosisabhängige Erregung von m- und n-Cholinrezeptoren und begründen damit einen Blutdruckabfall bei niedrigeren und eine Steigerung bei höherer Dosierung.

Auch die Einflüsse von Physostigmin auf den Blutdruck sind entsprechend seiner kurzen Wirkungsdauer zeitlich begrenzt (10.-50. Minute). GIACOBINI et al. konnten 1987 eine Plasmaeliminationszeit für den Hund von 30,24 \pm 17,12 Minuten beschreiben. Diese ist zwar länger als die von HARTVIG et al. (1986) beschriebene beim Menschen (21,7 \pm 8,3 Minuten), doch decken sich die Wirkdauern (30 bis 60 Minuten) von Mensch und Hund in etwa.

5.2.4.2 Atmungsapparat

In allen Gruppen steigt die Atemfrequenz zeitabhängig an. Unterschiede bestehen zu Beginn der Untersuchung zwischen den beiden Diazepam-Levomethadon-Untergruppen. Die Physostigmin-unbehandelten Tiere besitzen eine signifikant niedrigere Atemfrequenz als die Verumtiere. Ursache könnte die längere Anästhesiezeit in der DLA_{Verum}-Gruppe (Median 3,00 Stunden) im Vergleich zur DLA_{Placebo}-Gruppe (Median 2,25 Stunden) sein. Damit ist der atemdepressive Effekt des Opioids Levomethadon zum Anästhesieende möglicherweise weniger stark ausgeprägt. Anders verhalten sich die beiden Gruppen der Acepromazin-Levomethadon-Narkose. Die Placebotiere haben eine signifikant höhere Atemfrequenz, jedoch nur zum Zeitpunkt 10 Minuten. Ein möglicher Grund könnte auch hier eine um 30 Minuten längere Narkose der unbehandelten Tiere sein, jedoch ist der Unterschied in der Narkosedauer im ALA-Narkoseregime statistisch nicht signifikant.

5.2.4.3 Schleimhautfarbe

Die Schleimhautfärbung der DLA_{Verum}-Gruppe im Vergleich zur DLA_{Placebo}-Gruppe (blasser) zum Zeitpunkt vierzig bis einhundert achtzig Minuten könnte dem höheren Hämatokrit in der Verum-Gruppe (Median 0,42 l/l) im Vergleich zu 0,36 l/l in der Placebo-Gruppe geschuldet sein. In wiefern dieser Unterschied tatsächlich klinisch relevant ist, wird offen bleiben.

5.2.4.4 Innere Körpertemperatur

Der Verlauf der Körpertemperatur ist durch ein Absinken nach Ablegen im Aufwachraum über dreißig bis vierzig Minuten gekennzeichnet. Nach dieser Zeit steigt die innere Körpertemperatur wieder in den Normalbereich an. Physostigmin hat in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf den Verlauf der inneren Körpertemperatur. Für den andauernden Abfall der Körpertemperatur in der Acepromazin-Levomethadon-Gruppe scheint die Ausschaltung des Thermoregulationszentrums durch das Acepromazin (HALL und CLARKE 2001) ursächlich zu sein. Die lang anhaltende Wirkung des Phenothiazins erklärt den weiteren Abfall in der Aufwachphase und den späten nur langsamen Anstieg der inneren Körpertemperatur (BROSTROM et al. 2003).

5.2.5 Laboruntersuchungen

Während die Tiere intraoperativ physiologische Kohlendioxid-Partialdrücke (unter kontrollierter Beatmung) zeigen, entwickelt ein Großteil der Tiere beim Übergang zur Spontanatmung erneut eine respiratorische Azidose, ähnlich der Narkoseeinleitung (MEYER 1994).

In der vorliegenden Arbeit konnte bei 90 % der Hunde bei Untersuchungsbeginn eine deutliche respiratorische Azidose beobachtet werden. Die stark atemdepressive Wirkung des verwendeten Opioids Levomethadon ist als Hauptgrund zu nennen. Diese Wirkung wird durch Diazepam und auch Acepromazin (welche nicht selbst atemdepressiv wirken) potenziert (SHORT et al. 1970, SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1993, ALEF 2002).

Physostigmin scheint zeitabhängig einen positiven Effekt auf pH- und Kohlendioxid-Partialdruck in der Diazepam-Levomethadon-Gruppe auszuüben. Zum Zeitpunkt 10 bis 40 Minuten sind beide Parameter in der Verumgruppe deutlich näher am Referenzbereich als in der Placebogruppe. Der Referenzbereich wird bei beiden Parametern in der Physostigmin-behandelten Gruppe schneller erreicht. Auch beim Hund scheint Physostigmin die atemdepressive Wirkung von Opioiden hier Levomethadon zu verbessern, beziehungsweise den die Atemdepression potenzierenden Effekt von Diazepam aufzuheben.

Experimentelle Ergebnisse von WEINSTOCK et al. (1980) an Hunden und Kaninchen und Untersuchungen von SNIR-MOR et al. (1983) beim Menschen bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung. Morphin-induziert wird die Sensitivität des Atemzentrums ge-

gegenüber höheren Kohlendioxidgehalten (Hyperkapnie) im Hirnstamm reduziert. Gleichzeitig reduzieren Opioide auch die Acetylcholin-Konzentration im Gehirn. Physostigmin steigert über Anhebung des Azetylcholingehaltes konträr dazu die Sensitivität des Atemzentrums gegenüber einer Hyperkapnie. Die Funktion des Atemzentrums scheint somit auch cholinerg vermittelt zu sein. WEINSTOCK et al. (1980) konnten gleichzeitig zeigen, dass die Aufhebung der opioidbedingten Atemdepression unabhängig von der analgetischen Wirkung ist. Dies birgt einen weiteren nicht unbedeutenden Vorteil gegenüber dem Naloxon, welches auch die opioidbedingte Schmerzausschaltung dosisabhängig aufhebt (SCHNECK 1988).

Die Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt und den Kohlendioxid-Partialdruck sind ebenso wie die Veränderungen der Sedation zeitlich begrenzt.

Die im Ergebnisteil beschriebenen Unterschiede zwischen den mit Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren in der Acepromazin-Levomethadon-Narkose zu drei Messzeitpunkten können nicht geklärt werden. Auffällig ist, dass die Werte von pH und arteriellem Kohlendioxid-Partialdruck der Physostigmin-unbehandelten Tiere näher am Referenzbereich sind als die der Physostigmin-behandelten Tiere. Unter Umständen muss in diesem Narkoseregime sogar von einem negativen Einfluss des Physostigmins auf den arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck und den pH-Wert ausgegangen werden. Da nur drei unabhängige Messwerte Hinweise auf einen negativen Effekt zeigen, sollte die Bedeutung dieser Beobachtung dennoch kritisch diskutiert werden.

Die Untersuchung der Vergleiche Physostigmin-behandelt und -unbehandelt für beide Narkoseregime im Hinblick auf den arteriellen Sauerstoff-Partialdruck, die arterielle Sauerstoffsättigung und beide Säure-Base-Parameter (Aktueller Basenüberschuss und Standardbikarbonat) erbrachten keine Unterschiede. Damit ist ein Einfluss des Physostigmins auf diese Parameter für die vorliegende Untersuchung auszuschließen.

Die Anzahl der weißen Blutzellen nimmt in der Untersuchung einen überraschenden Verlauf an (Abb. 21). So zeigen zu Beginn der Untersuchung, also unmittelbar nach Beendigung der Operation oder Abhängen vom Narkosegerät, etwa 20 bis 60 % der untersuchten Tiere eine Leukopenie mit Minimalwerten bis 3,5 Giga pro Liter. Eine Stunde nach Ende der Anästhesie ist die Leukozytenkonzentration bereits deutlich angestiegen. Bei einigen Tieren durchgeführte prä-anästhetische Laboruntersuchungen ergaben höhere Ausgangswerte als unmittelbar post operationem. Mögliche Ursachen eines derartigen Verlaufes könnten eine Rekrutierung und ein erhöhter Verbrauch im Operationsfeld sein.

Die hier dargestellten Untersuchungsergebnisse decken sich mit denen der Studie von MEYER (1994). Hier wurde intra operationem ein Absinken der Leukozytenkonzentration und post operationem ein Ansteigen bis über den Ausgangsbereich vor der Operation hinaus beobachtet. REDDING (2003) beschreibt einen Anstieg der Leukozytenkonzentration im Zu-

sammenhang mit der Anästhesie. Als Ursachen dafür werden Stress und auch Blutdruckanstieg aufgeführt. Der Anstieg der Leukozytenkonzentration nach sechzig Minuten in dieser Studie könnte durchaus mit postoperativem Aufwachstress begründet werden. In dieser Untersuchung konnten jedoch keine Unterschiede im Vergleich beider Anästhesieregime hinsichtlich der Leukozytenzahl im Zusammenhang mit Blutdruckunterschieden ermittelt werden. Dagegen konnten LANG et al. (1979) einen direkten Einfluss des Azepromazins auf die Leukozytenkonzentration (Abfall der Leukozytenkonzentration) nachweisen.

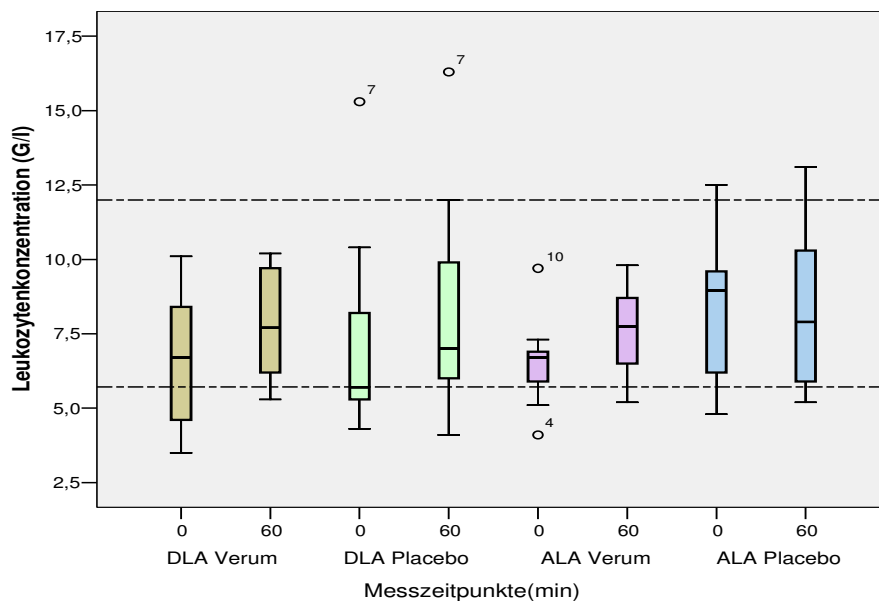


Abb. 21: Leukozytenkonzentration zu beiden Messzeitpunkten

Dargestellt ist die Konzentration an weißen Blutzellen (G/l) als Median und Perzentile zu beiden Messzeitpunkten (Untersuchungsbeginn und nach 60 Minuten) in den einzelnen Untergruppen. Die horizontalen Linien markieren den Referenzbereich (6-12 G/l).

Der Hämatokrit variiert ebenfalls innerhalb der Untersuchung. Er liegt bei Untersuchungsbeginn zwischen 0,275 und 0,5 l/l. In der Physostigmin-behandelten Diazepam-Levomethadon-Gruppe liegt der Hämatokritwert zum Untersuchungsbeginn signifikant unter dem 60-Minuten-Wert. Bei einem Unterschied von circa 0,04 l/l muss jedoch die klinische Relevanz kritisch bewertet werden. Zwischen 50 und 80 % der Tiere einer Gruppe zeigen zum Ausgangszeitpunkt einen Hämatokrit unterhalb des Referenzbereiches.

WILSON et al. (2004) untersuchten den Einfluss verschiedener Anästhesieregime auf die Größe der Milz sowie den Hämatokrit und die Gesamteiweißkonzentration. Sie konnten darstellen, dass der Einsatz von Acepromazin zum Abfall des Hämatokrites um 5 bis zu 22 % des Ausgangswertes zu Anästhesiebeginn führen kann, insbesondere wenn mit Barbituraten kombiniert wird. Als Ursachen werden eine Rekrutierung von Erythrozyten in die Milz, aber auch in die Gefäße des Splanchnikusgebietes, die Leber, Muskulatur und die Haut beschrie-

ben. Verantwortlich ist die durch Acepromazin ausgelöste α_1 -adrenerge Blockade und damit eine direkte Hemmung der glatten Gefäßmuskulatur mit der Folge einer Vasodilatation (LANG et al. 1979) die Ursache dessen. Ein derartiger Effekt konnte für Diazepam nicht nachgewiesen werden.

Die beschriebene Hämodilution ist daneben auch durch verschiedene körpereigene Reaktionsmechanismen bedingt. So kommt es vermutlich zu einem reflektorischen Einstrom von interstitieller Flüssigkeit in den Plasmaraum und damit zu einer raschen relativen Reduktion des Blutvolumens (FRITSCH und VAN ZUYLEN 1966, MEYER 1994). Zudem wird die renale Retention von Wasser und Natrium durch ADH gesteigert (BENSON und THURMON 1987) und die glomeruläre Filtrationsrate anästhetika- und stressbedingt durch eine renale Vasokonstriktion reduziert (MAZZE et al. 1963, BRIGHT und LANTZ 1985). Blutungsbedingte Verluste spielen in dieser Untersuchung nur eine untergeordnete Rolle, da bei den hier durchgeführten orthopädischen Eingriffen nur die üblichen zu vernachlässigenden Blutverluste (Hautschnitt) beobachtet wurden.

In dieser Untersuchung sind bei 60 bis 90 % (ALA_{Verum}) der Hunde erniedrigte Gesamteiweißgehalte aufgefallen. Drei Tiere zeigen Eiweißkonzentrationen von 45 bis 50 Gramm pro Liter. Von diesen Tieren gehören zwei der unbehandelten Diazepam-Levomethadon-Gruppe an und ein weiteres der behandelten Acepromazin-Levomethadon-Gruppe. Ein Zusammenhang mit der Physostigmin-Applikation scheint nicht zu bestehen. Wie beschrieben erfolgt während Anästhesie und Operation eine körpereigene Hämodilution. Diese wird forciert durch Verdünnungseffekte der Flüssigkeitstherapie (BOND und PARSONS 1970, MEYER 1994). Unklar bleibt in dieser Untersuchung, weshalb bei Abfall der Gesamteiweißkonzentration die Albuminkonzentration im Normalbereich bleibt beziehungsweise sogar diesen übersteigen kann. Es wäre ein Abfall des Albumins bei Hämodilution zu erwarten. Stattdessen kommen niedrige Globulinkonzentrationen vor.

Als mögliche Ursachen für die bestehende postoperative Hyperglykämie können Stress, Anästhetika-Wirkungen und die noch vorhandene Hypothermie genannt werden. Verschiedene Anästhetika wie Phenothiazine, Morphine und Xylazin greifen in den Glukosestoffwechsel ein und senken die Insulinsekretion ab (ERHARDT et al. 2004). Eine Untertemperatur soll zusätzlich die Glukosefreisetzung fördern (BOOTH 1988). Zu keinem Zeitpunkt ist die Glukosekonzentration innerhalb der Untersuchung vom Referenzbereich so stark abweichend, dass eine Aufwachstörung damit begründet werden könnte.

Die Elektrolyte Natrium, Kalzium und Magnesium zeigen sich in dieser Untersuchung mit wenigen Ausnahmen im Referenzbereich und scheinen auch durch die durchgeführte Infusionsbehandlung sowohl intra- als auch post-anästhetisch nicht beeinflusst zu werden. Die erhöhte Kaliumionenkonzentration bei drei Hunden in dieser Studie ist vermutlich ein Arte-

fakt, jedoch kann bei diesen Patienten eine Pathologie im Kaliumstoffwechsel nicht ausgeschlossen werden, da vergleichende prä-anästhetische Laboruntersuchungen fehlen. Zwei der drei Tiere zeigen jedoch nach 60 Minuten wieder eine physiologische Kaliumionenkonzentration. Die Chloridionenkonzentration bleibt in dieser Untersuchung im Vergleich der Messzeitpunkte konstant, jedoch liegen die Messwerte im oberen Referenzbereich und können diesen bis auf 120 mmol/l auch überschreiten. Die Ergebnisse liegen somit etwas über denen der Arbeit von MEYER (1994). Eine mögliche Ursache ist in der Zusammensetzung der Vollelektrolytlösung beider Arbeiten zu suchen.

Die ermittelten Stoffwechselparameter für die Leber- und Nierenfunktion weisen vereinzelt leichte Abweichungen auf, die jedoch zu geringgradig sind, um damit eine Aufwachstörung zu begründen. Aus klinischer Sicht sind diese Werte zu vernachlässigen. Die Leberwerterhöhung besonders der alkalischen Phosphatase ist in erster Linie als altersabhängig einzuordnen. Und erlaubt damit bei keinem Patienten den Rückschluss einer Hepatopathie.

5.2.6 Nebenwirkungen

Entgegen der Vielzahl an Beschreibungen über Nebenwirkungen in der Humanmedizin gibt es nur wenige Veröffentlichungen über Physostigmin-Nebenwirkungen beim Hund.

Nebenwirkungen wie Anzeichen von Übelkeit und Erbrechen, wie sie häufig beim Menschen beobachtet wurden (RUPREHT und DWORACEK 1989, LATASCH et al. 2003), wie auch Durchfälle und Harnfluss oder pulmonale Veränderungen traten in dieser Untersuchung, soweit beurteilbar, nicht auf. Auch zeigte kein Patient eine Miosis. Dagegen konnten MATTIO et al. (1986) nach intravenöser (0,05-0,1 mg/kg) und intraventrikulärer (40-80 µg) Hochdosisapplikation von Physostigmin dosisabhängig Symptome wie Hypersalivation, Larynx- und Bronchospasmen, abnorme stereotype Gliedmaßenbewegungen und bei einem Hund auch Krämpfe beobachten. Verschiedene humanmedizinische Studien beschreiben nach Physostigmin-Applikation ein signifikant höheres Risiko an Erbrechen und Übelkeit und postulieren den gleichzeitigen Einsatz von Antiemetika (BREDE und DENNHARDT 1991, LATASCH et al. 2003, BEILIN et al. 2005).

Myoklonien und Streckkrämpfe traten in der vorliegenden Untersuchung bei vier Tieren auf, wobei das Verhältnis zwischen Physostigmin-behandelten und –unbehandelten Hunden ausgeglichen war. Ein horizontaler Nystagmus war zudem bei einem Patienten der DLA_{Verum}-Gruppe sichtbar. Beide neurologischen Abweichungen können nicht direkt mit der Physostigmin-Applikation in Zusammenhang gebracht werden, zumal sie auch bei Standardnarkosen im Exzitationsstadium beobachtet werden.

5.3 Klinische Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lassen sich anhand der vorliegenden Studie folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Physostigmin beeinflusst die Aufwachphase des Hundes abhängig vom Narkoseprotokoll.
2. Im Narkoseregime Diazepam-Levomethadon erwachen die Tiere unter Physostigmingabe früher aus der Narkose und sind besser ansprechbar. Im Narkoseregime Acepromazin-Levomethadon kann dieser sedationsverkürzende Effekt nicht beobachtet werden.
3. Die Physostigmin-behandelte Diazepam-Levomethadon-Untergruppe besitzt einen schwach höheren Schmerzgrad als die unbehandelten Tiere. In der Acepromazin-Levomethadon-Narkose unterscheiden sich die Schmerzgrade bei Physostigmin-behandelten und nicht behandelten Tieren nicht.
4. Der systolische und diastolische Blutdruck wird nur in der Acepromazin-Levomethadon-Narkose unter Physostigmineinfluss vermindert. Der bestehende blutdrucksenkende Effekt des Acepromazins wird zusätzlich verstärkt.
5. Physostigmin lindert die Opioid-induzierte Atemdepression nur in der Diazepam-Levomethadon-Narkose.
6. Die Wirkungen des Physostigmins dauern circa vierzig bis fünfzig Minuten an.
7. Die Qualität der Aufwachphase wird durch Physostigmin nicht positiv beeinflusst. Unruhezustände, Vokalisationen und beobachtete Muskelzuckungen und Krämpfe treten sowohl mit als auch ohne Physostigmin auf.
8. Diese Vigilanzstörungen sind wahrscheinlich nicht durch einen Acetylcholinmangel im Gehirn ausgelöst und können nicht als Zeichen eines Zentral Anticholinergischen Syndroms aufgefasst werden.
9. Als Nebenwirkungen der Physostigmin-Applikation werden Bradykardien und Tachykardien beobachtet. Gastro-intestinale und andere viszerale Wirkungen treten in dieser Studie nicht auf.
10. Im Fall einer starken Bradykardie wirkt Atropin auch beim Hund als Antagonist.
11. Es sollten weiterführende Untersuchungen über das Auftreten des Zentral Anticholinergischen Syndroms in der Aufwachphase und zur Behandlung starker Aufwachstörungen mit Physostigmin erfolgen, bevor eine endgültige Empfehlung im Hinblick auf die Einsetzbarkeit beim Hund erfolgen kann.

5.4 Praxisrelevanz

Obgleich die vorliegende Studie zeigte, dass plötzliches Hochschnellen aus der Narkose (vorschnelles Aufwachen), Vokalisationen und Muskelzuckungen nicht durch Physostigmingabe minimiert werden konnten, sollte es doch bei Verdacht auf eine verlängerte Aufwachphase oder bei ausgeprägten Exzitationen als mögliche alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden. Veröffentlichte Studien beim Hund bezüglich des Einsatzes bei verlängerter Aufwachphase und Exzitationen fehlen bislang, doch geben erste eigene Erfahrungen Anlass zu der Erkenntnis, dass Physostigmin hilfreich sein könnte. Und damit unnötig wiederholte Nachsedationen eventuell überflüssig werden könnten. Vor dem Einsatz von Physostigmin sollten alle anderen metabolischen, neurogenen und pharmakologischen Ursachen von Aufwachstörungen ausgeschlossen werden.

Physostigmin kann als Alternative zum Naloxon gewertet werden, insbesondere da neben dem antisedativen Effekt die Analgesie nicht aufgehoben wird. Hierzu bedarf es jedoch Untersuchungen mit höherer Fallzahl und eventueller Untersuchung der Physostigminwirkung bei Einsatz verschiedener Opiode.

Die Anwendung von Physostigmin sollte möglichst unter enger Überwachung durchgeführt werden. Aufgrund der Gefahr einer Bradykardie und eines eventuell möglichen Blutdruckabfalls können kreislaufstabilisierende Maßnahmen erforderlich sein. Entsprechend sollte die Anwendung möglichst unter Kontrolle von Herzrhythmus und Blutdruck erfolgen.

6 Zusammenfassung

Birte Hohenstein

Physostigmin in der Aufwachphase des Hundes nach zwei I– Methadon– Narkoseprotokollen

- Eine Placebo-kontrollierte randomisierte prospektive Blindstudie

Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Eingereicht im November 2009

96 Seiten, 24 Abbildungen, 18 Tabellen, 189 Literaturangaben, Anhang mit 66 Tabellen

Schlüsselwörter: Störungen der Aufwachphase, ZAS, Physostigmin, Hund

Störungen der Aufwachphase sind sowohl in der Human-, als auch Veterinärnarkoseanästhesiologie von Bedeutung. So kann eine verlängerte, aber auch eine unruhige exzitatorische Aufwachphase zusätzlichen intensivmedizinischen, zeitlichen und finanziellen Aufwand bedeuten. Eine Vielzahl von metabolischen und neuropathologischen, aber auch pharmakologischen Insulten werden insbesondere beim Menschen als Ursachen derartiger Aufwachstörungen beschrieben. Unter anderem scheint auch ein zentraler Acetylcholinmangel mitverantwortlich zu sein. Dieser Mangel wird durch die Anwendung von Physostigmin als indirektes, zentral wirkendes Parasympathomimetikum behoben.

Inhalt dieser Studie ist der Einsatz von Physostigmin in der Aufwachphase des Hundes nach zwei gängigen I-Methadon-Narkoseprotokollen. Zum einen sollten Wirkungen und Nebenwirkungen des Medikamentes untersucht werden. Zum anderen sollte geklärt werden, ob Physostigmin in der Lage ist, die Aufwachphase in beiden Narkoseregimen zu verkürzen und auftretende Aufwachstörungen beseitigen zu können. Daraus resultierend war zu klären, ob ein Teil der vorhandenen Aufwachstörungen als Folge einer zentral anticholinergen Blockade auftreten und dem Zentral Anticholinergischen Syndrom (ZAS) zugeordnet werden können.

Methodik: Die Untersuchung wurde an 40 klinisch gesunden Hunden (ASA I, II) nach elektiven Eingriffen oder Verfahren bildgebender Diagnostik in der postoperativen Aufwachphase durchgeführt. Zwanzig Tiere erhielten zur Narkoseeinleitung Diazepam und Levomethadon (DLA-Gruppe), zwanzig weitere Acepromazin und Levomethadon (ALA-Gruppe). Im Blindversuch wurde jeweils zehn Tieren pro Narkosegruppe Physostigmin (0,04 mg/kg KM als intravenöse Kurzinfusion über 10 Minuten, Gruppen DLA_{Verum}, ALA_{Verum}) und den anderen zehn Tieren 0,9%-ige Kochsalzlösung (Gruppen DLA_{Placebo}, ALA_{Placebo}) verabreicht. Die Untersuchungen beinhalteten die Messungen der Vitalparameter (Herzfrequenz, -rhythmus, arterieller systolischer und diastolischer Blutdruck, kapilläre Rückfüllzeit, Schleimhautfarbe

und innere Körpertemperatur), des Sedations- und Algesiegrades sowie Laboruntersuchungen (arterielle Blutgasanalytik, Säure-Base-Status, Hämatologie und klinische Chemie) und klinische Nebenwirkungen des Physostigmins. Darüber hinaus wurde das Aufwachverhalten beurteilt und mit dem ebenfalls dokumentierten Einschlafverhalten verglichen. Die Daten wurden in der ersten Stunde nach Applikation der Prüfsubstanz im Abstand von 10 Minuten sowie 120 und 180 Minuten nach Applikation erfasst. Hämatologische und klinisch chemische Untersuchungen erfolgten als Ausgangswerte vor Applikation sowie nach 60 Minuten.

Ergebnisse: DLA_{Verum}-Tiere besitzen unter Physostigmingabe einen signifikant niedrigeren Sedationsgrad im Messintervall 10 bis 40 Minuten ($p < 0,05$). Diese Tiere sind bereits 15 Minuten nach Beginn der Untersuchung in der Lage den Kopf zu heben (DLA_{Placebo} 30 Minuten). Im ALA-Regime konnten hier keine Unterschiede beobachtet werden. Der Algesiegrad aller vier Gruppen ist annähernd gleich. Nur zu drei Messzeiten ist dieser in DLA_{Verum} um 1-2 Grade über der DLA_{Placebo} (0-27 Punkte). Das Aufwachverhalten unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren der beiden Narkoseregime und auch nicht zum Einschlafverhalten. In DLA_{Verum} steigt die Herzfrequenz (nach initialem Abfall) wie auch der systolische Blutdruck tendenziell an (nicht signifikant). DLA_{Placebo} und ALA_{Placebo} zeigen konstante Herzfrequenzen und Blutdrücke. Signifikante Unterschiede fehlen zwischen DLA_{Verum} und DLA_{Placebo}. ALA_{Verum} hat signifikant niedrigere Blutdrücke zum Zeitpunkt 10 bis 40 Minuten als ALA_{Placebo} ($p < 0,05$). Schleimhautfarbe, Pulsqualität und Körpertemperatur unterscheiden sich nicht zwischen Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren beider Anästhesiegruppen ($p > 0,05$), verbessern sich jedoch mit Zunahme der Untersuchungszeit. Alle Tiere besitzen eine ausgeprägte respiratorische Azidose zu Untersuchungsbeginn. Signifikante Unterschiede bestehen zwischen DLA_{Verum} und DLA_{Placebo}. Der $p_a\text{CO}_2$ und der pH-Wert sind nach Physostigmingabe signifikant näher am Referenzbereich. Unterschiede zwischen Verum und Placebo fehlen im ALA-Regime. Bei der angewendeten Dosis wurden als Nebenwirkungen Brady- und Tachykardien beobachtet.

Zusammenfassend kann ein antisedativer Effekt nur im Diazepam-I-Methadon-Regime unter Physostigmingabe beobachtet werden. Physostigmin lindert die atemdepressive Wirkung des Opioids Levomethadon in der DLA_{Verum}-Gruppe. Derartige Effekte fehlen in der Acepromazin-I-Methadon-Narkose. In dieser Narkose wird einzig die blutdrucksenkende Wirkung des Acepromazins deutlich verstärkt, was bei alten oder kreislauf-insuffizienten Tieren von Bedeutung sein könnte. Unruhezustände, Lautäußerungen und Muskelzuckungen sind mit und ohne Physostigmin in gleichem Maße vorhanden. Ein zentraler Acetylcholinmangel kann für die beobachteten Aufwachstörungen nicht verantwortlich gemacht werden, da in diesem Fall Physostigmin eine Wirkung zeigen müsste. Ein „Zentral Anticholinergisches Syndrom“ lag somit nicht vor.

7 Summary

Birte Hohenstein

Physostigmine in the postoperative anaesthetic period of two I- methadone induction protocols in dogs

- A placebo-controlled randomized prospective blind study

Department of Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig
Submitted in November 2009

96 pages, 24 figures, 18 tables, 189 references, appendix (66 tables)

Key words: disorders of anaesthetic recovery, CAS, physostigmine, dogs

Disorders of anaesthetic recovery are found in human but also in veterinary medicine. It is important to understand, that a prolonged or an excitatory stage of recovery causes an additional time in post anaesthesia care unit and financial effort. Animals with agitation represent a risk factor for anaesthesia staff. Many metabolic, neuropathological and pharmacological insults cause these disorders in humans. A lack of acetylcholine within the brain seems to be a cause of arousal disorders. The therapy of choice is the application of physostigmine, as an indirect parasympathomimetic drug.

The purpose of this study was the examination of the application of physostigmine in anaesthetic recovery of two I-methadone-anaesthetic regimes. Effects and side effects of physostigmine application in dogs should be described. The following questions should be answered additionally: Is physostigmine able to reduce the time of anaesthetic recovery? Can physostigmine restore disorders of anaesthetic recovery? Is the central anticholinergic syndrome (CAS) a cause of these disorders of anaesthetic recovery?

Methods: The investigations were carried out on 40 clinically healthy dogs (ASA I & II) undergoing anaesthesia for elective surgery or diagnostic imaging. Patients were allocated to two different induction protocols: DLA (diazepam-I-methadone) and ALA (acepromazine-I-methadone). In both groups (n=20) 10 dogs received blinded either Physostigmine (n=10; verum) or isotonic saline (n=10; placebo) intravenously in randomized fashion. Following parameters were measured in postoperative period: heart rate, systolic and diastolic blood pressure and respiratory rate, colour of mucous membranes, capillary filling time and rectal body temperature. Analysis of arterial blood gas values and acid base status were performed. A modified numeric rating scale was used for calculating the sedation depth and a

cumulative scale for measuring the intensity of algisia. Furthermore a comparison between sleep behaviour and arousal behaviour had been drawn. All parameters were evaluated at time 0 (beginning of application of verum versus placebo), every 10 minutes within the first hour and after the second and third hour. Blood samples (haematological, clinical chemistry) were collected at time point 0 and 60. Side effects of medication were documented.

Results: There was a significant lower degree of sedation in DLA_{Verum} compared to $DLA_{Placebo}$ ($p < 0.05$), but not in ALA. The degree of pain in DLA_{Verum} is two points over $DLA_{Placebo}$. No significant difference among the four groups has been found in behaviour of arousal, vocalization and the incidence of tremor and seizures. Heart rate and blood pressure increase none significantly in DLA_{Verum} in contrast to $DLA_{Placebo}$ (constant values). A significant reduction in systolic and diastolic blood pressure in ALA_{Verum} , but not in $ALA_{Placebo}$ was noticeable. Blood pressure in DLA_{Verum} and $DLA_{Placebo}$ was significant higher than in ALA_{Verum} and $ALA_{Placebo}$. There was no significant difference between physostigmine treated and placebo treated animals in pulse quality, rectal body temperature and colour of mucous membranes. A respiratory acidosis has been found in nearly all dogs at the beginning of the investigation. Physostigmine has significantly reduced this opioid induced respiratory depression in DLA but not in ALA. The influence of Physostigmine in reversal of sedation, respiratory depression and restoration of blood pressure was time dependant. Differences were seen in time point 10 to 40 (50) minutes. Side effects were bradycardia and tachycardia, but not nausea or vomiting in contrast to human literature.

Conclusion: The antisedative effect has been found only in diazepam-I-methadone-group, while the pressure depressant influence only in acepromazine-I-methadone group became obvious. Physostigmine intensifies the pressure depressant effect of acepromazine. Changes in blood pressure occurred in physical limits only but should be considered in cardiac and circulation insufficient patients. In this study it could be demonstrated that physostigmine could not resolve arousal disorders like restlessness, vocalization, tremor and seizures in dogs. A central lack of acetylcholine (a central anticholinergic syndrome) can not be therefore the cause of these problems. Physostigmine should be limited to severe agitation and prolonged times of arousal cases. Other causes of arousal disorders should be excluded before treatment. After application of physostigmine the supervision with ecg and blood pressure monitoring seems to be necessary.

8 Literaturverzeichnis

Adams HR.

Cholinergic Pharmacology, Autonomic Drugs.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Adams HR, ed.

Ames USA: Iowa State Press; 2001; **8**: 117-136.

Aiello-Malmberg P, Bartolini R, Galli A.

Effects of morphine, physostigmine and raphe nuclei stimulation on 5-hydroxytryptamine release from cerebral cortex of the cat.

Brit J Pharmac 1979; **65**: 547-555.

Alef M.

Zur Nah-infrarot-Spektroskopie bei Hund und Katze.

[Habilschr. med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2002.

Alef M, Oechtering GU.

Nicht-invasive Patientenüberwachung in der Tiermedizin: Pulsoximetrie und Kapnographie. Teil I: Pulsoximetrie.

Tierärztl Prax 1994; **22**: 596-606.

Alef M, Oechtering G.

Anästhesie beim alten Patient.

In: Kraft W (Hrsg): Geriatrie bei Hund und Katze.

Berlin: Verlag Paul Parey; 1998, 203-12.

Alef M, Schmidt-Oechtering GU.

Mixed venous oxygen saturation, continous measurement in dogs and cats.

J Vet Anaesth 1993; **20**: 104-6.

Alef M, Schmidt-Oechtering GU.

Kontinuierliche Applikation von Injektionsanästhetika.

In: Schmidt-Oechtering GU, Alef M (Hrsg): Neue Aspekte der Veterinäranästhesie und Intensivtherapie.

Berlin: Blackwell Wissenschaftsverlag; 1995, 34-45, 57-65.

Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM.

Assessing distress in pediatric intensive care environment-The COMFORT scale.

J Pediatr Psychol 1992; **17**: 95-109.

Ansah OB, Raekalio M, Vainio O.

Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexamedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgetic effects.

J Vet Pharmacol Ther 2000; **23**: 1-8.

Balfour JH.

Description of the plant which produces the ordeal bean of Calabar.

Trans Roy Soc Edin 1861; **122**: 305-312.

Balmer HGR.

The reversal of ketamine sedation by Physostigmine.

Proc Sixth World Congress of Anesthesiol 1976; 222-223.

Bartholow R.

The antagonism between atropia and physostigmine.

The Clinic 1873; **5**: 61-63.

Bateman KE, Catton PS, Pennock PW, Kruth SA.

Radiation therapy of the palliation of advanced cancer in dogs.

J Vet Int Med 1994; **8**: 394-399.

Becker K.

Eine antagonisierbare Sedation mit Medetomidin, l-Methadon und Diazepam vor der Epiduralanästhesie beim Hund.

[Dissertation med. vet]. Gießen: Univ. Gießen; 1995.

Beilin B, Bessler H, Papsimedov L, Weinstock M, Shavit Y.

Continuous physostigmine combined with morphine-based patient controlled analgesia in the postoperative period.

Acta Anaesthesiol Scand 2005, **49**: 78-84.

Benson GJ, Thurmon JC.

Anesthesia and the kidney: Special considerations.

In: Short CE (ed): Principles & Practice of Veterinary Anesthesia.

London, Los Angeles. Williams & Wilkins Verlag; 1987, 237-250.

Bernhards W.

Case history number 74: Reversal of Phenothiazine-induced coma with Physostigmine.

Anesth Analg 1973; **52**: 938-941.

Bidwai AV, Stanley TH, Rogers C, Riet EK.

Reversal of Diazepam-induced Postanesthetic Somnolence with Physostigmine.

Anesthesiol 1979; **51**: 256-259.

Bijlsma UG, Brouwer JE.

Die Wirkung des Skopolamins in Kombination mit Cyanid, Kohlenoxid und Luftverdün-
nung.

Arch Exp Path Pharmac 1928; **138**: 190-207.

Boeden G, Schmucker P.

Das Zentral Anticholinergische Syndrom.

Anästh Intensivmed 1985; **26**: 240-248.

Bond AG, Parsons RS.

Haemodilution and plasmaproteins during anesthesia.

Brit. J Anaesth 1970; **42**: 1113-1118.

Booth NH, Mc Donald LE.

In: Booth NH, McDonald LE (eds): Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Edi-
tion.

Ames: Iowa State University Press; 1988, 126-128, 363-95.

Bowman WC, Rand MJ

In: Textbook of pharmacology. 2 nd. Ed.

Carlton Victoria: Blackwell Scientific Publications; 1980.

Brede S, Dennhardt R.

Das ZAS bei Intensivpatienten.

Klin Wochenschrift 1991; **69**: Suppl XXVI 89.

Breivik H.

Det sentrale antikolinerge syndrom og dets behandling med fysostigmin.

T nor Legeforen 1975, **95**: 1771-1776.

Brezenoff HE, Giuliano R.

Cardiovascular control by cholinergic mechanism in the central nervous system.

Ann Rev Pharmacol Toxicol 1982; **22**: 341-381.

Bright RM., Lantz GC.

Metabolism of surgical patient.

In: Slatter DH (ed): Textbook of Small Animal Surgery.

Philadelphia, London, Toronto; 1985, 82-90.

Broadbelt DC, Hammond R, Tuminaro D, Pfeiffer DU, Wood JLN.

Risk factors for anaesthetic-related death in referred dogs.

Vet Rec 2006; **158** (16): 563-564.

- Brostrom I, Nyman G, Kampa N, Haggstrom J, Lord P.
Effects of acepromazine on renal function in anesthetized dogs.
Am J Vet Res 2003; **64** (5): 590-598.
- Burks JS, Walker JE, Rumack BH, Ott JE.
Tricyclic Antidepressant Poisoning.
JAMA 1974; **230**: 1405-1407.
- Carpenter RE, Wilson DV, Evans T.
Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog.
Vet Anesth Analg 2004; **31**: 46-52.
- Christison R.
On the properties of the ordeal bean of Old Calabar.
Monthly V Med 1855, **20**: 193-204.
- Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ.
Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs.
J Am Vet Med Assoc 1997; **11**: 1619-1622.
- Daniell WF.
On the natives of Old Calabar, W. Coast of Africa.
Proceedings in the Ethnological Society. 1846; **40**: 313-327.
- Dauderer M.
Physostigmine salicylate as an antidote.
J Clin Pharmac Ther Tox 1980; **18**: 523-35.
- De Boor.
Pharmakopsychologie und Psychopathologie.
Berlin: Verlag Springer; 1956.
- Dennhardt R.
ZAS in Anästhesiologie und Intensivmedizin.
In: Stoeckel H, Lauven P (Hrsg): Das zentral-anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Intensivmedizin, Anästhesiologie und Psychiatrie. Band 55.
Stuttgart, New York: Verlag Thieme; 1985.

Dennhardt R., Schulz H, Link J, Wulfson A.

Diagnose und Therapie des zentralen anticholinergischen Syndroms (ZAS) bei Intensivpatienten.

In: Stoeckel H, Lauven P (Hrsg): Das zentral-anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Intensivmedizin, Anästhesiologie und Psychiatrie. Band 55.

Stuttgart, New York: Verlag Thieme; 1985, 98-106.

Dennhardt R.

Das ZAS bei Intensivpatienten.

In: Das zentrale anticholinergische Syndrom in Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Krankenhausarzt: Verlag G. Braun; 1985, 803-804.

Di Bartolo SP.

Fluid Therapy in Small Animal Practice. 2nd Ed.

Philadelphia: Saunders; 2000, 229-251.

Di Liberti J, O'Brien ML, Turner T.

The use of physostigmine as an antidote in accidental diazepam intoxication.

J Pediatr 1975; **86**: 106-107.

Doenicke A, Kettler D, List WF, Tarnow J, Thomson D.

Die frühe postoperative Phase-Aufwachphase.

In: Lehrbuch der Anästhesiologie und Intensivmedizin 1: Anästhesiologie.

Berlin, Heidelberg: Verlag Springer; 1992, 813-820.

Dross, K und Kewitz H.

Der Einbau von Cholin in das Acetylcholin während der Narkose und bei DFP-Vergiftung.

Arch Pharmac Exp Path 1967; **257**: 13-19.

Duvoisin RC, Katz R.

Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine.

JAMA 1968; **206**: 1963.

Dworacek B, Rating W, Rupprecht J und Lommers C.

Die Therapie des Zentral Anticholinergischen Syndroms

In: Stoeckel H, Lauven P (Hrsg): Das zentral-anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Intensivmedizin, Anästhesiologie und Psychiatrie. Band 35.

Stuttgart, New York: Verlag Thieme; 1982, 42-49.

Eberspächer E, Baumgartner C, Henke J, Erhardt W.

Invasive Blutdruckmessung nach intramuskulärer Verabreichung von Acepromazin als Narkoseprämedikation beim Hund.

Stuttgart, Tierärztl Prax Verlag Schattauer. 2005; **22** (K): 27-31.

Erhardt W.

Anästhesie beim Welpen.

Kleintierprax 1990; **35**: 217-33.

Erhardt W, Henke J, Haberstroh J.

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg): Anästhesie & Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibie und Fischen.

Stuttgart, New York: Verlag Schattauer; 2004; **3**, **10**: 16-87, 343-354.

Frey HH, Löscher W.

Pharmacokinetics of anti-epileptic drugs in the dog: a review.

J Vet Pharmacol Ther 1989; **8**: 219-233.

Firth A, Haldane SI.

Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs.

JAVMA 1999; **214** (5): 651-66.

Flecknell PA

The relief of pain in laboratory animals.

Labor Anim 1984; **18**: 147-160.

Flecknell PA, Lines JH.

The effect of surgical procedures, halothane anaesthesia and nalbuphine on the locomotor activity and food and water consumption as a method of assessing postoperative pain in rodents.

Labor Anim 1991; **25**: 50-60.

Flecknell PA.

Advances in the assessment and alleviation of pain in laboratory and domestic animals.

J Vet Anaesth 1994; **21**: 98-105.

Forrer GR.

Atropine toxicity in the treatment of schizophrenia.

J Michigan State M Soc 1950; **49**: 184-185.

Forrer GR, Miller JJ.

Atropine Coma: A Somatic Therapy in Psychiatry.

Amer J Psychiat 1958; **115**: 455-458.

Fowler D, Isakow K, Caulkett N, Waldner C.

An evaluation of the analgesic effects of meloxicam in addition to epidural morphine/mepivacaine in dogs undergoin cranial cruciate ligament repair.

Can Vet J 2003; **44**: 643-648.

Fraser TR.

On the character, action and therapeutic uses of the bean of Calabar.

Edin Med J 1863; **9**: 235-248.

Fritsch R., Van Zuylen AL.

Neuroleptanalgesie Typ II beim Hund und ihr Einfluss auf Nierenfunktion und Blutzusammensetzung.

Tierärztl Wochenschr 1966; **79**: 150-157.

Frodmark S, Wramner T.

The analgetic action of morphin, eserine und prostigmine studied by a modified Hardy-Wolff-Goodel method.

Acta Phys Scand 1945; **9**: 88-96.

Fürst S; Friedmann T, Bartolini A, Bartolini R, Aiello-Malmberg P, Galli A, Somogyi GT.

Direct evidence that eseroline possesses morphine-like effects.

Eur J Pharmacol 1982; **83**: 233-241.

Gfeller RW, Messonnier SP.

In: Handbook of Small Animal Toxicology and Poisonings.

S. Louis: Verlag Mosby; 1998.

Giacobini M, Somani SM, Mc Ilhany, Downen M, Hallak M.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of physostigmine after intravenous administration in beagle dogs.

Neuropharmacol 1987; **26** (7B): 831-836.

Goodman LS, Gilman A.

The pharmacological basis of therapeutics, 6th ed.

New York: MacMillan Publishing Inc.; 1980.

Granacher RP.

The central anticholinergic syndrome: Management with Physostigmine.

Ken Med Ass 1975; 147-50.

Granacher RP, Baldessarini RJ.

Physostigmine Its Use in Acute Anticholinergic Syndrome With Antidepressant and Antiparkinson Drugs.

Archs gen Psychiat 1975; **32**: 375-80.

Granacher RP, Baldessarini RJ.

The Usefulness of Physostigmine in Neurology and Psychiatry.

In: Klawans (Hrsg): Clinical Neuropharmacology Physostigmine.

New York: Raven Press; 1976; **32**: 375-80.

Greenblatt DJ, Shader RI.

Drug therapy: Anticholinergics.

New Engl J Med 1973; **288**: 1215-1219.

Guedel AE.

Inhalation Anesthesia.

New York: Verlag Macmillan; 1951.

Hadrick MK, Bunch SE, Kornegay JN.

Ivermectin Toxicosis in two Australian Shepards.

J Am Vet Med Assoc 1995; **206**: 1147-1150.

Hall LW.

Prolonged anaesthesia.

J Small Anim Pract 1976; **17** (10): 661-8.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM.

Principles of sedation, analgesia and premedication. Veterinary Anaesthesia.

London: Bailliere Tindall Verlag; 2001, 77-131.

Hara Y, Ally A, Murayama S.

Central cardiovascular effects of physostigmine in anesthetized cats.

Neurophysiol 1992; **31** (9): 923-28.

Hardie EM.

Erkennen des Schmerzverhaltens bei Tieren.

In: Hellebrekers LJ (Hrsg): Schmerztherapie beim Tier.

Utrecht: Verlag Schlütersche; 2001, 39-51.

Hansen BD, Hardie EM, Carroll GS.

Physiological measurements after ovariohysterotomy in dogs: what's normal?

Appl Anim Behav Sc 1997; **51**: 101-109.

Hartung J.

Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik, 7. Auflage.

München: Verlag Oldenbourg GmbH; 1989.

Hartung J, Erpelt B.

Multivariate Statistik, 4. Auflage.

München: Verlag Oldenbourg GmbH; 1992.

- Hartvig P, Gillberg PG, Gordh TJr, Post C.
Cholinergic mechanism in pain and analgesia.
Trends Pharmac Sci Dec 1989; Suppl 75-79.
- Hartvig P, Wiklund L, Lindström B.
Pharmacokinetics of physostigmine after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in surgical patients.
Acta Anaesth Scand 1986; **38**: 177-182.
- Hashem A, Kietzmann A, Scherkl R.
The pharmacokinetics and bioavailability of acepromazine in the plasma of dogs.
Dtsch Tierärztl Wochenschr 1992; **99** (10): 396-398.
- Haskins SC.
General guidelines for judging anaesthetic depth.
In: Paddleford RR (ed): Manual of Small Animal Anesthesia.
Livingstone: Churchill Inc; 1988.
- Haskins SC, Farver TB, Patz JD.
Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine.
Am J Res 1986; **47**: 795-8.
- Hellebraekers LJ.
Schmerztherapie beim Tier.
Utrecht: Verlag Schlütersche; 2001, 83-90.
- Henderson RS, Holmes CM.
Reversal of anesthetic action of sodium gamma-hydroxybutyrate.
Anesth Intens Care 1976; **4**: 351-354.
- Henke J, Erhardt W.
Schmerzmanagement.
Stuttgart: Verlag Enke; 2001; **4**: 23-31.
- Henke J, Erhardt W.
Notfallgerechte Anästhesieeinheit.
In: Erhardt W, Henke J, Lendl C (Hrsg): Narkosenotfälle.
Stuttgart: Verlag Enke. 2002; **2**: 5-30.
- Hill GR, Stanley TH, Sentker CR.
Physostigmine reversal of postoperative somnolence.
Can Anaesth Soc J 1977; **24** (6): 707-711.

Holton L, Reid J, Scott E.

Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs.

Vet Rec 2001; **148**: 525-531.

Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D.

Comparison of three methods used of assessment pain in dogs.

J Am V Med Assoc 1998a; **212**: 61-66.

Holzgrafe RE, Vondrell J, Mintz SM.

Reversal of postoperative reactions to scopolamine with physostigmine.

Anesth Analg 1973; **52**: 921-925.

Horrigan RW.

Physostigmine and anesthetic requirement for halothane in dogs.

Anesth Analg 1978; **57**: 180-185.

Ilkiw JE, Rose RJ, Martin ICE.

A comparison of simultaneously collected arterial, mixed venous, jugular venous and cephalic venous blood samples in the assessment of blood gas and acid-base status in dogs.

J Vet Med 1991; **5**: 294.

Janowsky DS, Risch SC, Huey L, Judd LL, Rausch J.

Central physostigmine induced cardiovascular and behavioural changes: towards an acetylcholine hypothesis in stress.

Psychopharmacol bull 1983; **19**: 675-681.

Janowsky DS, El Yousef MK, Davis JM.

Acetylcholine and Depression.

Psychomotoric Med 1974; **36** (3): 248-257.

Janssen J, Laatz W.

Explorative Datenanalyse.

In: Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows. 5.Auflage.

Berlin-Heidelberg: Verlag Springer; 2005, 241-242.

Jhamandas K, Phillips JW, Pinsky C.

Effects of narcotic analgetics and antagonists on the in vivo release of acetylcholine from the cerebral cortex of the cat.

Br J Pharmac 1971; **43**: 53-66.

Jobst J, Hesse O.

Über die Bohne von Calabar.

Ann Chem Pharm 1864; **129**: 115-121.

Kaiser-Stadler M, Altmayer P.

Zentral-anticholinerges Syndrom nach einer Propofolanästhesie.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995; **30**: 116-117.

Katsanoulas K, Papaionnou A, Fraidakis O, Michaloudis D.

Undiagnosed central anticholinergic syndrome may lead to dangerous complications.

Eur J Anaesthesiol 1999; **16**: 803-809.

Kirk RE.

Experimental design.

Monterey: Brooks/Cole; 1982.

Kittleton MD, Olivier NB.

Measurement of systemic arterial blood pressure.

Vet Clin Of North America: Small Animal Practice. 1983; **13**: 321-336.

Kleinwächter J.

Beobachtungen über die Wirkung des Calabar-Extracts gegen eine Atropin-Vergiftung.

Berl Klin Wochenschr 1864; **1**: 396-371.

Kobayashi M, Shimotori M, Chiba S.

Differences between negative chrono-, dromo-and inotropic actions of cholinomimetics in the dog isolated atrium.

Jpn Heart J 1985; **26** (5): 801-805.

Koelle GB.

Anticholinesterase agents

In: Goodman LS, Gillman A (eds): The pharmacological basis of Therapeutics, 4th ed.

New York, Macmillan Co; 1970, 442-465.

Kraft W, Dürr UM.

In: Kraft W, Dürr UM (Hrsg): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.

Stuttgart, New York: Verlag Schattauer; 1999, 43-75, 112-21, 148-51, 159-68, 191-95.

Krnjevic K.

Chemical transmission and cortical arousal.

Anesthes 1967; **28**: 100.

Laqueur L.

Über Atropin und Physostigmin in ihrer Wirkung auf den intraokulären Druck. Ein Beitrag zur Therapie des Glaucoms.

Arch Ophthalmol 1877; **23**: 149-176.

Lang SM, Eglen RM, Henry AC.

Acetylpromazine administration: its effect on canine haematology.

Vet Rec 1979; **105** (17): 397-398.

Larsen GF, Hurlbert BJ, Wingard DW.

Physostigmine reversal of diazepam-induced depression.

Anesth Analg 1977; **56**: 348-351.

Larsen R.

Atemstörungen. In: Larsen (Hrsg): Anästhesie.

München: Urban und Schwarzenberg Verlag; 1999, 751-752, 756.

Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman AE.

Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs.

The Vet Rec 1994; **19**: 187-191.

Latasch L, Müller B, Freye E.

Postoperative Routine Use of Physostigmine on Vigilance, Cardiovascular Parameters and Need of Analgesics.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; **38**: 528-537.

Lauven PM, Calaminus JM.

Antagonisten in der Anästhesie.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995; **30**: 331-336.

Lauven PM, Stoeckel H.

Das Klinische Bild des zentral anticholinergen Syndroms.

In: Stoeckel H, Lauven P (Hrsg): Das zentral-anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Intensivmedizin, Anästhesiologie und Psychiatrie. Band 55.

Stuttgart, New York: Verlag Gustav Thieme; 1985, 65-78.

Lechner H.

On the influence of anticholinergic drugs on the EEG of recent closed craniocerebral injuries.

Electroenceph Clin Neurophysiol 1956; **8**: 714-715.

Lee JH, Turndorf H, Poppers PJ.

Physostigmine reversal of antihistamine-induced excitement and depression.

Anesthesiolog 1975; **43**: 683-684.

Link J, Papadopoulos G, Dopjans D, Guggenmoos-Holzmänn I, Eyrich K.

Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia.

Gener Anaesth 1997; **14**: 15-23.

Link J, Schulz H, Dennhardt R, Plümer M.

Die Häufigkeit des ZAS in der Anästhesie unter besonderer Berücksichtigung der Narkosen mit volatilen Anästhetika.

In: Stoeckel H, Lauen P (Hrsg): Das zentral-anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Intensivmedizin, Anästhesiologie und Psychiatrie. Band 55.

Stuttgart, New York: Verlag Thieme; 1985, 129-140.

Loewi O.

Über humorale Übertragung der Herznervenwirkung. I.

Pflügers Archiv 1921; **189** (2): 239-242.

Longo VG.

Behavior and Electroencephalographic effects of Atropine and Related Compounds.

Pharmacol Rev 1966; **18**: 965-96.

Löscher W.

Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem.

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 6. Auflage.

Berlin: Verlag Parey im Blackwell Verlag GmbH; 2003, 28-30.

Löscher W.

Pharmakologische Beeinflussung des vegetativen (autonomen) Nervensystems.

Pharmakologie des Zentralen Nervensystems (ZNS).

In: Frey HH, Löscher W (Hrsg): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Stuttgart: Verlag Enke; 1996, 91-94, 194.

Löscher W, Frey HH.

Pharmacokinetics of diazepam in the dog.

Arch In Pharmacodyn Ther 1981; **254**: 180-195.

Mattio T, McIlhenny M, Giacobini E, Hallak M.

The effects of physostigmine on acetylcholinesterase activity of CSF plasma and brain.

A comparison of intravenous and intramuscular administration in dogs.

Neuropharmacology 1986; **25** (10): 1167-1177.

Maxwell S, Delaney H.

Designing experiments and analyzing data.

Wadsworth: Belmont; 1990, 438-449.

Mazze JI, Schwartz FD, Slocum HC, Barry KG.

Renal function during anesthesia ad surgery, I. The effects of halothane anesthesia.
Anesthesiol 1963; **24**: 279-284.

Meyer U.

Über den Verlauf des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes während der Routineoperation beim Hund sowie den Einfluss von Narkoseverfahren und intravenöser Flüssigkeitszufuhr.

[Dissertation med. vet]. Gießen: Univ. Gießen; 1994. 88-92.

Meyers FH, Abreu BF.

A comparison of the central and peripheral effects of atropine, scopolamine and some synthetic atropine-like compounds.

J Pharmacol 1952; **104**: 140-147.

Morr-Strathmann U, Tillmann W.

Grundlagen des invasiven Kreislaufmonitorings.

Wiesbaden. Deutsche Abbott GmbH; 1984.

Murphy DM, Thorne GC, Rigby-Jones AE, Tonucci D, Grimes S, Tooley MA, Wolf AR.

Electroencephalograph variables, drug concentrations and sedation score in children emerging from propofol infusion anaesthesia.

Pediatr Anesth 2004; **14**: 143-151.

Nagy J, Desci L.

Physostigmine, a highly potent antidote for acute experimental diazepam intoxication.

Neuropharmac 1977, 469-75.

Nelson OL, Carsten E, Bentien SA, Mealey KL.

Ivermectin toxicity in an Australian Shepard dog with the MRD-1 Mutation associated with ivermectin sensitivity in collies.

J Vet Intern Med 2003; **17** (3): 354-356.

Nilsson E, Meretoja OA, Neuvonen P.

Hemodynamic Responses to Physostigmine in Patients with a Drug Overdose.

Anesth Analg 1983; **62**: 885-888.

O'Neil

The Merck Index.

Heckelman PE, Oberchain HR, Gallipaeu JAR, D'Arecca MA (Hrsg).

New York: Merckand Co, Whitehouse Station; 2002-2003, 2562.

Ordiway MV.

Treating tricyclic overdose with Physostigmine.

Am J Psychiatry 1978; **135**: 1114.

Osmer A, Schmidt J.

Post-operative central anticholinergic Syndrome / Zentral Anticholinergisches Syndrom.

Eur J Anaesthesiol 1997; **14**/ cholinerge Systeme –tu-dresdeb,de (182-190)

Paddleford RR.

Manual of Small Animal Anesthesia. 2nd Ed.

London: Verlag Saunders; 1999, 227-246.

Pal J.

Physostigmin ein Gegengift des Curare

Zentralbl f Physiol 1900; **14**: 255-258.

Pedigo NW, Dewey WL, Harris SL.

Determination and characterization of the antinociceptive activity of intraventricularly administered acetylcholine in mice.

J Pharmac Exp Ther 1975; **193**: 845-52.

Petersen-Felix S.

Depth of anaesthesia.

J Vet Anaesth 1998; **25**: 4-7.

Petersson J, Gordh TE, Hartvig P, Wiklund L.

A double-blind trial of the analgesic properties of Physostigmine in postoperative patients.

Acta Anaesthesiol Scand 1986; **30**: 283-88.

Plumb DC.

Veterinary Drug Handbook. 4th Ed.

Ames, Iowa: Iowa State Press A. Blackwell Publ. Company; 2002

Rathgeber J, Kukowski B, Zenker D.

Störungen der Vigilanz bei Intensivpatienten.

Anästhesist 1992; **41**: 699-701.

Redding SW.

Clinical laboratory tests.

Endodontic Topics 2003; **4** (1): 22-31.

Reid J, Nolan AM.

A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaverine in the dog.

J Small Anim Pract 1991; **32**: 603-608.

Reid SM, Siegel JM, Dement WC, Mignot E.

Cholinergic mechanism in canine narcolepsy, acetylcholine-release in the pontine-reticular-formation is enhanced during cataplexy.

Neuroscience 1994; **59** (3): 523-530.

Riding JE, Robinson JS.

The safety of neostigmine.

Anaesthesia 1961; **16**: 346-54.

Riegler R, Neumark J.

Physostigminbehandlung der Depression durch Neuroleptika bei gynäkologischen Eingriffen. In: Stoeckel H (Hrsg): Das Zentral Anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Anästhesiologie und Intensivmedizin. Bd. 35.

Stuttgart: Verlag Georg Thieme; 1982.

Robertson AD.

The calabar bean as a new agent in ophthalmic medicine.

Edinb Med J 1863; **8**: 1161-1162.

Rumack BH.

Anticholinergic poisoning: treatment with physostigmine.

Ped 1973; **52**: 449-451.

Rupprecht J.

The central muscarinic transmission during Anaesthesia and recovery-the central anticholinergic syndrome.

Anaesthesiol Reanim 1991; **16**: 250-258.

Rupprecht J, Baggen MGA, Valkenburg M, Jupa V.

Die Anwendung von Physostigmin bei der Behandlung zentral anticholinergischer Intoxikation.

Anästhesist 1981; **30**: 356-357.

Rupprecht J, Dworacek B.

The CAS in the postoperative period.

Gener Anaesth 1989; **95**: 1141-48.

Ruprecht J, Dworacek B

Neue klinisch-pharmakologischen Erkenntnisse und ihre Anwendung in der Praxis.

In: Stoeckel H; Lauven P (Hrsg): Das zentral anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Intensivmedizin, Anästhesiologie, Psychiatrie.

Stuttgart, New York: Verlag Thieme; 1985, 51-60.

Ruprecht J, Dworacek B.

Central anticholinergic syndrome in anesthetic practice.

Acta anaesth Belg 1976; **27**: 45-60.

Ruprecht J, Schneck HJ, Dworacek B.

Physostigmin-Neuere pharmakologische Befunde und ihre Bedeutung für den Einsatz in der Praxis.

Anaesthesiol Reanim 1989; **14**: 235-241.

Sammarco JL, Conzemius MG, Perkowski SZ, Weinstein MJ, Gregor TP, Smith GK.

Postoperative analgesia for stifle surgery: A comparison of intra-articular bupivacaine, morphine or saline.

Vet Surg 1996; **25**: 59-69.

Saunders PRI.

Exzitatorische Phänomene nach Anästhetika.

In: Taylor TH, Major E (Hrsg): Risiken und Komplikationen in der Anästhesie.

Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm: Verlag Gustav Fischer; 2002, 474-484.

Schmidt-Oechtering G, Alef M.

Neue Aspekte der Veterinäranaesthesiologie und Intensivtherapie.

Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1995, 121-122.

Schmidt-Oechtering GU, Alef M.

Injektionsanästhesie für längere Eingriffe.

In: Schmidt-Oechtering GU, Alef M (Hrsg): Neue Aspekte der Veterinäranaesthesie.

Berlin: Blackwell-Wissenschafts-Verlag; 1993, 46-57.

Schneck HJ.

Besonderheiten der zentral wirksamen Medikation in Anästhesie und Intensivmedizin unter spezieller Berücksichtigung anticholinergischer Phänomene.

[Habilschr. med]. München, Technischen Universität München; 1988.

Schneck HJ, Tempel G, Hundeshausen .

Medikamentöse Beeinflussung der Vigilanz in der postoperativen Phase- Naloxon oder Physostigmin.

Anästh Intensivther Notfallmed 1988; **23**: 209-213.

Schneck HJ, Tempel G, Ruprecht J.

Zur Pharmakologie des Physostigmins.

In: Tempel G (Hrsg): Physostigmin und postnarkotische Vigilanz-10 Jahre Anticholinium Drug, Development and Evaluation.

Stuttgart, New York: Verlag Fischer. 1989; **15**: 1-9, 30.

Schneider E, Janning J, Schmidt D, Brückner JB.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Physostigmin.

In: Stöckel H (Hrsg): Das Zentral anticholinergische Syndrom: Physostigmin in der Anästhesiologie und Intensivmedizin. Bd. 35.

Stuttgart, New York: Verlag Thieme; 1982, 18-23.

Schneider I.

Vergleich der indirekten arteriellen Blutdruckmessung mittels zweier oszillometrisch messender Blutdruckmonitore mit der direkten Blutdruckmessung beim Hund.

[Dissertation med. vet.] Gießen: Justus Liebig Univ. Gießen; 1999.

Shannon M.

Toxicology reviews: physostigmine.

Ped Emerg Care 1998; **14** (3): 224-226.

Short CHE, Greenwald W, Bendick F.

Oxygen, carbon dioxide, and pH responses in arterial blood of dogs given analgesic, neuroleptanalgesic, and ataractic agents.

J Am Vet Med Assoc 1970; **158**: 1406-1410.

Snir-Mor I, Weinstock M, Davidson JT, Bahar M.

Physostigmine Antagonizes Morphine-induced Respiratory Depression in Human Subjects.

Anesthesiol 1983; **59**: 6-9.

Soma LR.

Preanesthetic medication.

In: Soma LR (ed): Textbook of Veterinary Anaesthesia.

Baltimore: Verlag Williams und Wilkins; 1971, 121-55.

Somani SM, Dube SN.

Physostigmine-an overview as pretreatment drug for organophosphate intoxication.

Int J Clin Pharmacol 1989; **27** (8): 367-387.

Somani SM, Khalique A.

Distribution and pharmacokinetics of physostigmine in rat after intramuscular administration.

Fundam Appl Toxicol 1986; **6** (2): 327-334.

Speich RS, Haller A.

Central anticholinergic syndrome with the antimalarial drug mefloquine.

N Engl J Med 1994; **331**: 57-58.

Starke K.

Pharmakologie cholinergischer Systeme.

In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Wissenschaftsverlag; 1992, 142-147.

Stock K, Westermann E.

Über den Mechanismus der lipolytischen Wirkung des Physostigmins.

Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol 1966; **252**: 433-443.

Tacke SP.

Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Algesimetrie unter besonderer Berücksichtigung der präemptiven und postoperativen Schmerztherapie beim Hund.

[Habilschr. med. vet]. Gießen: Justus Liebig Univ. Gießen; 2003.

Taylor P.

Anticholinesterase agents.

In: Hardman JG, Limbird LE u. Gilman AG (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.

New York: McGraw-Hill, Medical Division; 2001, **10**: 175-191.

Tempel G.

In: Tempel G (Hrsg): Physostigmin und postnarkotische Vigilanz-10 Jahre Anticholinium.

Stuttgart, New York: Verlag Gustav Fischer; 1989, 1-76.

Torline RL.

Extreme hyperpyrexia associated with central anticholinergic syndrome.

Anesthesiol 1992; **76**: 470-471.

Tranquilli WJ, Paul AJ, Seward RL, Todd KS.

Response to physostigmine administration in collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis.

J Vet Pharmac Ther 1987; **10** (1): 96-100.

Ungemach FR.

Umrechnung von Humandosierungen für Tiere.

In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

Berlin: Verlag Parey; 1991, 342-43.

Van Delft AM, Hagan LL, Tonnaer JA.

Muscarinic receptors in the central nervous system.

Progress in Pharmacology 1988; **7** (1).

Vee M, LeVen M.

De l'alcaloïde de la fève de calabar et expériences physiologiques avec ce même alcaloïde.

J Pharm Chimie 1865; **1**: 70-72.

Walker MB.

Treatment of Myasthenia gravis with physostigmine.

Lancet 1934; **226**: 1200-1201.

Weinstock M, Roll D, Erez E, Bahar M.

Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression but not analgesia in dogs and rabbits.

Br J Anaesth 1980; **52** (12): 1171-1176.

Welsh EM, Gettinby G, Nolan AM.

Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model.

Am J Vet Res 1993; **54** (6) 976-83.

Westhues M, Fritsch R.

Die Narkose der Tiere. Allgemeinnarkose, Bd. 2.

Berlin, Hamburg: Verlag Parey; 1961.

White RP, NashCB, Westerbeke EJ, Possanza GJ.

Phylogenetic comparison of central actions produced by different doses of atropine and hyoscine.

Arch Int Pharmacodyn 1961; **132**: 349-63.

Wiklund L.

Reversal of sedation and respiratory depression after anesthesia by the combined use of physostigmine and naloxone in neurosurgical patients.

Acta Anaesthesiol Scand 1986; **30**: 374-377.

Wilson DV, Evans AT, Carpenter RE, Mullineaux DR.

The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs.

Vet Anaesth Analg 2004; **31**: 102-108.

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Prä-anästhetische Risikoeinschätzung American Society of Anesthesiologists	24
Tab. 2: Biometrische Daten des gesamten Untersuchungsgutes	25
Tab. 3: Rasseverteilung aller Patienten (n= 40)	25
Tab. 4: Untersuchungsgruppen und verwendete Narkoseprotokolle	26
Tab. 5: Numerische Schätzsкала für den Sedationsgrad	31
Fortsetzung Tab. 6: Numerische Schätzsкала für den Sedationsgrad	32
Tab. 7: Sedationsstärke abhängig vom erreichten numerischen Sedationsgrad	32
Tab. 8: University of Melbourne Pain Scale nach FIRTH und HALDANE (1999)	33
Tab. 9: Darstellung der Schmerzstärke in Abhängigkeit vom erreichten numerischen	34
Tab. 10: Beurteilung der Einschlaf- und Aufwachphase in der Untersuchung	34
Tab. 11: Geschlechtsverteilung der einzelnen Untergruppen	38
Tab. 12: Auftreten elektrokardiographischer Abweichungen in der Untersuchung	44
Tab. 13: Sedationsstärke der vier Untersuchungsgruppen nach 20 und 120 Minuten	54
Tab. 14: Einschlafphase-Verhalten und Besonderheiten	56
Tab. 15: Aufwachphase-Verhalten und Besonderheiten	57
Tab. 16: Hämatologische Referenzbereiche	122
Tab. 17: Klinisch chemische Referenzbereiche	122
Tab. 18: Referenzbereiche des Säure-Base-Status sowie der Blutgase	123
Tab. 19: Altersverteilung der beiden Untergruppen DLA-Anästhesie und ALA-Anästhesie	123
Tab. 20: Körpermasseverteilung der Untergruppen	124
Tab. 21: Rasseverteilung der Untergruppen	124
Tab. 22: Durchgeführte Operation/Diagnostik der Untergruppen	125
Tab. 23: Operations- und Anästhesiezeit der Untergruppen	125
Tab. 24: Verlauf der Herzfrequenz der Untergruppen über die Zeit	126
Tab. 25: Pulsqualität der einzelnen Gruppen als Anzahl der Tiere pro Qualitätsgrad	127
Tab. 26: Verlauf des systolischen Blutdrucks der Untergruppen über die Zeit	128
Tab. 27: Diastolischer Blutdruck der Untergruppen über die Zeit	129
Tab. 28: Atemfrequenz der Untergruppen über die Zeit	130
Tab. 29: Schleimhautfarbe der Untergruppen über die Zeit	131
Tab. 30: Körpertemperatur der Untergruppen über die Zeit	132
Tab. 31: Statistische Auswertung der Herzfrequenz - Varianzanalyse	133
Tab. 32: Statistische Auswertung der Herzfrequenz - Paarvergleiche	133
Tab. 33: Statistische Auswertung der Pulsqualität	134

Tab. 34: Statistische Auswertung des systolischen Blutdruckes - Varianzanalyse	135
Tab. 35: Statistische Auswertung des systolischen Blutdruckes - Paarvergleiche	135
Tab. 36: Statistische Auswertung des diastolischen Blutdruckes - Varianzanalyse	136
Tab. 37: Statistische Auswertung des diastolischen Blutdruckes - Paarvergleiche	136
Tab. 38: Statistische Auswertung der Atemfrequenz - Varianzanalyse	137
Tab. 39: Statistische Auswertung der Atemfrequenz - Paarvergleiche	137
Tab. 40: Statistische Auswertung der Schleimhautfarbe - Varianzanalyse	138
Tab. 41: Statistische Auswertung der Schleimhautfarbe - Paarvergleiche	138
Tab. 42: Statistische Auswertung der Körpertemperatur - Varianzanalyse	139
Tab. 43: Statistische Auswertung der Körpertemperatur - Paarvergleiche	139
Tab. 44: Sedationsgrad der Untergruppen über die Zeit	140
Tab. 45: Sedationsstärke der Untergruppen über die Zeit	141
Tab. 46: Zeit bis zum Kopfheben der Untergruppen	141
Tab. 47: Algesiegrad der Untergruppen über die Zeit	142
Tab. 48: Statistische Auswertung des Sedationsgrades - Varianzanalyse	143
Tab. 49: Statistische Auswertung des Sedationsgrades - Paarvergleiche	143
Tab. 50: Statistische Auswertung der Sedationsstärke - Varianzanalyse	144
Tab. 51: Statistische Auswertung der Sedationsstärke - Paarvergleiche	144
Tab. 52: Statistische Auswertung des Schmerzgrades - Varianzanalyse	145
Tab. 53: Statistische Auswertung des Schmerzgrades - Paarvergleiche	145
Tab. 54: Statistische Auswertung des Vergleiches des Einschlaf- und Aufwachverhal-	146
Tab. 55: Statistische Auswertung der Untergruppenvergleiche in Einschlaf- und Auf-	146
Tab. 56: Statistische Auswertung Zeit bis zum Heben des Kopfes der Untergruppen	146
Tab. 57: pH-Wert der Untergruppen über die Zeit	147
Tab. 58: Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck der Untergruppen über die Zeit	148
Tab. 59: Arterieller Sauerstoff-Partialdruck der Untergruppen über die Zeit	149
Tab. 60: Arterielle Sauerstoff-Sättigung der Untergruppen zeitabhängig	150
Tab. 61: Aktueller Basenüberschuss der Untergruppen über die Zeit	151
Tab. 62: Standardbikarbonatkonzentration der Untergruppen über die Zeit	152
Tab. 63: Statistische Auswertung des pH-Wertes - Varianzanalyse	153
Tab. 64: Statistische Auswertung des pH-Wertes - Paarvergleiche	153
Tab. 65: Statistische Auswertung des Kohlendioxid-Partialdruckes - Varianzanalyse	154
Tab. 66: Statistische Auswertung des Kohlendioxid-Partialdruckes - Paarvergleiche	154
Tab. 67: Statistische Auswertung des Sauerstoff-Partialdruckes - Varianzanalyse	155
Tab. 68: Statistische Auswertung der Sauerstoffsättigung -Varianzanalyse	155
Tab. 69: Statistische Auswertung des aktuellen Basenüberschusses - Varianzanalyse	156
Tab. 70: Statistische Auswertung des aktuellen Basenüberschusses - Paarvergleiche	156

Tab. 71: Statistische Auswertung Standardbikarbonatkonzentration - Varianzanalyse	157
Tab. 72: Statistische Auswertung Standardbikarbonatkonzentration - Paarvergleiche	157
Tab. 73: Hämatologische Parameter der Untergruppen	158
Tab. 74: Blut-chemische Parameter der Untergruppen	159
Tab. 75: Fortsetzung blut-chemische Parameter der Untergruppen	160
Tab. 76: Elektrolyte der Untergruppen	161
Tab. 77: Zweifaktorielle Varianzanalyse der Hämatologie	162
Tab. 78: Zweifaktorielle Varianzanalyse der klinische Chemie	163
Tab. 79: Zweifaktorielle Varianzanalyse der Elektrolyte	164
Tab. 80: Statistische Auswertung der Hämatologie	165
Tab. 81: Statistische Auswertung der klinischen Chemie und Elektrolyte	166
Tab. 82: Leukozytenkonzentration der Untergruppen	64
Tab. 83: Hämatokrit der Untergruppen	67
Tab. 84: Gesamteiweißkonzentration der Untergruppen	68

9.2 Tabellen

Tab. 16: Hämatologische Referenzbereiche

Die Referenzbereiche für das rote Blutbild wie auch die Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration entstammen den Angaben von KRAFT und DÜRR (1999) sowie der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik Gießen.

Parameter	Abkürzung	Einheit	Referenzbereich
Leukozytenzahl	WBC	G/l	6-12*
Erythrozytenzahl	RBC	T/l	5,5-8,5
Hämoglobinkonzentration	Hb	mmol/l	9,3-11,8
Hämatokrit	Hkt	l/l	0,40-0,55
Blutplättchenzahl	PLT	G/l	150-500

* 15 G/l bei Erregung

Tab. 17: Klinisch chemische Referenzbereiche

Die Angaben der Normalwertbereiche erfolgten aus KRAFT und DÜRR (1999) sowie der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik Gießen.

Parameter	Abkürzung	Einheit	Referenzbereich
Harnstoff	Urea	mmol/l	3,3-8,3
Kreatinin	Crea	µmol/l	<150
Glukose	Glu	mmol/l	3,05-6,10
Gesamteiweiß	TP	g/l	60-80
Albumin	Alb	g/l	23-32
Natrium	Na	mmol/l	140-155
Kalium	K	mmol/l	3,5-5,1
Kalzium	Ca	mmol/l	2,3-3,0
Magnesium	Mg	mmol/l	0,6-1,3
Chlorid	Cl	mmol/l	96-113
Alanin-Amino-Transferase	ALT	U/l	<50
Alkalische Phosphatase	AP	U/l	<190 ³⁷

³⁷ Die Alkalische Phosphatase hat aufgrund seines im Knochen befindlichen Iso-enzym, welches besonders bei jüngeren im Wachstum befindlichen Tieren eine erhöhte Aktivität besitzt, eine Altersabhängigkeit der Konzentration. DERESER R. *Blutchemische Referenzbereiche in der Labordiagnostik des Hundes* [Dissertation med. vet.] München: Univ. München; 1989.

Tab. 18: Referenzbereiche des Säure-Base-Status sowie der Blutgase

Die Angaben der Referenzbereiche für den Säure-Base- und Blutgasstatus erfolgte anhand der Daten von ILKIV et al. (1991), KRAFT und DÜRR (1999) und Di BARTOLO (2000). Die Angabe der arteriellen Sauerstoffsättigung entspricht den Daten aus ERHARDT et al. (2004).

Parameter	Abkürzung	Einheit	Referenzbereich
Art. Sauerstoffpartialdruck	p_aO_2	mmHg	85-105
Art. Kohlendioxidpartialdruck	p_aCO_2	mmHg	32-45
Art. Sauerstoffsättigung	S_aO_2	%	> 95
pH-Wert	pH		7,35-7,46
Aktueller Basenüberschuss	ABE		-5-(+2)
Standardbikarbonat	SBC	mmol/l	18-26

Tab. 19: Altersverteilung der beiden Untergruppen der DLA-Anästhesie und der ALA-Anästhesie

Dargestellt sind die deskriptiv statistischen Maßzahlen des Alters innerhalb der einzelnen Untergruppen. Der Vergleich zwischen den Untergruppen erfolgt mittels Mann-Whitney-Test. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 0,05.

	DLA_{Verum} (n=10)	DLA_{Placebo} (n=10)	ALA_{Verum} (n=10)	ALA_{Placebo} (n=10)
Mittelwert (Jahre)	3,98	4,66	3,68	2,03
Standardabweichung	2,85	2,66	2,35	1,37
Median	4,00	5,00	3,50	1,50
25 % Perzentile	1,00	3,20	1,75	0,94
75 % Perzentile	6,25	6,00	4,75	3,25
Minimum	0,8	0,75	0,75	0,5
Maximum	9,0	10,0	8,0	4,0
Signifikanter Unterschied $p < 0,05$	DLA_{Verum} ↔ DLA_{Placebo} $p = 0,806$ kein signifikanter Unterschied		ALA_{Verum} ↔ ALA_{Placebo} $p = 0,122$ kein signifikanter Unterschied	

Tab. 20: Körpermasseverteilung der Untergruppen

Darstellung der deskriptiv statistischen Maßzahlen in den einzelnen Untergruppen sowie die Ergebnisse des Mann-Whitney-Testes. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 0,05.

	DLA_{Verum} (n=10)	DLA_{Placebo} (n=10)	ALA_{Verum} (n=10)	ALA_{Placebo} (n=10)
Mittelwert (kg)	42,3	33,3	36,2	36,9
Standardabweichung	14,63	6,57	6,34	5,09
Median	39,5	35,5	36,5	36,5
25 %-Perzentil	31,00	28,75	31,5	34
75 %-Perzentil	49,75	38,25	40,0	38,75
Minimum	28	21	28	30
Maximum	76	41	50	48
Signifikanter Unterschied p<0,05	DLA_{Verum} ↔ DLA_{Placebo} p= 0,171 kein signifikanter Unterschied		ALA_{Verum} ↔ ALA_{Placebo} p= 0,781 kein signifikanter Unterschied	

Tab. 21: Rasseverteilung der Untergruppen

Es sind die Rassen der einzelnen Tiere sowie die prozentualen Anteile der Grundgesamtheit (n= 40) dargestellt.

Rasse	DLA_{Verum} (n=10)		DLA_{Placebo} (n=10)		ALA_{Verum} (n=10)		ALA_{Placebo} (n=10)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Labrador Retriever	1	2,5	2	5	3	7,5	4	10
Golden Retriever	1	2,5	1	2,5	2	5	3	7,5
Deutscher Schäferhund			2	5	2	5		
Boxer	1	2,5	2	5				
Hovawart	1	2,5	1	2,5				
Rottweiler	1	2,5					1	2,5
Riesenschnauzer							1	2,5
Mallinois							1	2,5
Landseer	1	2,5						
Deutsche Dogge	1	2,5						
Dogo Argentino	1	2,5						
Am.Can.Weiß.Schäferhund	1	2,5						
Rhodesian Ridgeback			1	2,5				
Deutsch Kurzhaar			1	2,5				
Mischling	1	2,5			3	7,5		

Tab. 22: Durchgeführte Operation/ Diagnostik der Untergruppen

Dargestellt ist der Grund der jeweiligen Anästhesie in den einzelnen Untergruppen der beiden Anästhesieregime.

Art der OP/ Diagnostik	DLA _{Verum} (n=10)	DLA _{Placebo} (n=10)	ALA _{Verum} (n=10)	ALA _{Placebo} (n=10)
Sonographie/ Computertomographie			2	1
Kastration Rüde				1
Perinealhernie		1		
Entfernung Hautveränderung	1			
Arthroskopie Knie			1	
TPLO	5	2	1	3
Fibulakopftransposition	1		1	
Stabilisierung Knie nach Flo	1	1		
Femurkopf-Hals-Resektion	1			1
Ellbogengelenksversorgung	1	1	5	3
Schultergelenksinstabilität		1		
Zehenamputation		1		1
Implantatentfernung		1		
Fraktur Radius/ Ulna bzw. Tibia		2		

Tab. 23: Operations- und Anästhesiezeit der Untergruppen

Deskriptiv statistische Maßzahlen der Anästhesie- und Operationszeit [h] der einzelnen Untergruppen der beiden Anästhesieregime. Zusätzlich sind in der unteren Zeile die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Testes zum Nachweis von signifikanten Unterschieden zwischen Verum und Placebo innerhalb der beiden Anästhesieregime (DLA/ ALA) angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 0,05.

	DLA _{Verum} (n=10)		DLA _{Placebo} (n=10)		ALA _{Verum} (n=10)		ALA _{Placebo} (n=10)	
	OP	Anä	OP	Anä	OP	Anä	OP	Anä
Mittelwert	2,35	3,03	1,55	2,30	1,13	1,85	1,38	2,18
Standard-abweichung	0,92	0,95	0,65	0,59	0,70	0,62	0,78	0,80
Median	2,25	3,00	1,38	2,25	1,13	2,00	1,50	2,50
25%-Perzentil	1,81	2,38	1,00	1,88	0,75	1,38	0,75	1,50
75%-Perzentil	2,94	3,44	2,13	3,00	1,63	2,50	1,94	3,00
Minimum	1,00	1,75	0,75	1,50	0,00	0,75	0,00	0,75
Maximum	4,00	5,00	2,50	3,00	2,00	2,50	2,50	3,00
Signifikanter Unterschied	$V_{DLA_{Op}} \leftrightarrow P_{DLA_{Op}} \quad p > 0,05 \text{ (-)}$ $V_{DLA_{Anä}} \leftrightarrow P_{DLA_{Anä}} \quad p > 0,05 \text{ (-)}$ kein signifikanter Unterschied				$V_{ALA_{Op}} \leftrightarrow P_{ALA_{Op}} \quad p > 0,05 \text{ (-)}$ $V_{ALA_{Anä}} \leftrightarrow P_{ALA_{Anä}} \quad p > 0,05 \text{ (-)}$ kein signifikanter Unterschied			

Tab. 24: Verlauf der Herzfrequenz der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Herzfrequenz (min^{-1}) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	63	72	92	52	100	75,2	16,089
	DLA _{Placebo}	65,5	70,5	86	54	100	75,3	14,190
	ALA _{Verum}	59,5	70	82	56	96	71	13,507
	ALA _{Placebo}	67	84	104	56	120	86,2	21,343
10 min	DLA _{Verum}	56	76	100	52	120	78	23,036
	DLA _{Placebo}	59	68	75	56	108	70	15,804
	ALA _{Verum}	60	72	89	60	128	77,6	21,516
	ALA _{Placebo}	67	80	109	56	120	84,5	22,127
20 min	DLA _{Verum}	52	79	93	48	112	75,4	22,941
	DLA _{Placebo}	63	65	76,5	50	108	70,6	15,918
	ALA _{Verum}	56	80	104	56	132	82	26,281
	ALA _{Placebo}	67	75,5	94	56	112	79,9	17,208
30 min	DLA _{Verum}	51	76	93,5	46	116	76,5	24,273
	DLA _{Placebo}	60	69	80,5	48	92	70	12,858
	ALA _{Verum}	59,5	62	75	56	120	70	19,414
	ALA _{Placebo}	63,75	72	91	52	112	77,3	18,306
40 min	DLA _{Verum}	50,5	74	82	46	112	73,2	23,536
	DLA _{Placebo}	58	66	94	46	100	71,4	19,461
	ALA _{Verum}	56	66	80	56	120	71,6	19,546
	ALA _{Placebo}	70	78	88	58	112	80	14,996
50 min	DLA _{Verum}	49	72	82	42	100	69,6	18,733
	DLA _{Placebo}	60	74	82	44	98	71,8	15,957
	ALA _{Verum}	55	67	74	52	124	70,6	20,871
	ALA _{Placebo}	62	78	96	52	112	80	20,309
60 min	DLA _{Verum}	51,5	65	74	40	120	67,2	22,434
	DLA _{Placebo}	58	69	86	44	100	70,8	17,415
	ALA _{Verum}	59	69	77	52	118	71,6	19,062
	ALA _{Placebo}	55	76	91,25	50	120	75,9	22,531
120 min	DLA _{Verum}	62	81	100	44	100	79,4	19,733
	DLA _{Placebo}	63	68	80,5	60	112	73,8	15,789
	ALA _{Verum}	59	69	88	54	120	76	21,145
	ALA _{Placebo}	57	85	91	50	100	77	18,791
180 min	DLA _{Verum}	70	84	101	58	120	85	19,073
	DLA _{Placebo}	64	68	92	62	100	75,4	13,986
	ALA _{Verum}	60	73	101	52	120	79,4	22,152
	ALA _{Placebo}	68	76	92	52	120	80,4	20,695

Tab. 25: Pulsqualität der einzelnen Gruppen

Dargestellt ist die die Anzahl der Tiere pro Untergruppe, die einen entsprechenden Qualitätsgrad bei der vorhandenen Messzeit besitzen.

Zeit	Qualitätsgrad	DLA_{Verum}	DLA_{Placebo}	ALA_{Verum}	ALA_{Placebo}
0 min	mäßig	6	2	4	4
	mäßig-kräftig	0	1	2	2
	kräftig	4	7	4	4
10 min	mäßig	3	1	3	4
	mäßig-kräftig	2	2	1	2
	kräftig	5	7	6	4
20 min	mäßig	3	1	2	3
	mäßig-kräftig	0	1	1	2
	kräftig	7	8	7	5
30 min	mäßig	3	1	2	3
	mäßig-kräftig	0	2	1	2
	kräftig	7	7	7	5
40 min	mäßig	2	1	2	2
	mäßig-kräftig	0	1	1	1
	kräftig	8	8	7	7
50 min	mäßig	2	1	2	2
	mäßig-kräftig	0	1	0	1
	kräftig	8	8	8	7
60 min	mäßig	2	1	2	1
	mäßig-kräftig	0	1	0	1
	kräftig	8	8	8	8
120 min	mäßig	1	0	2	1
	mäßig-kräftig	1	2	0	1
	kräftig	8	8	8	8
180 min	mäßig	0	0	0	1
	mäßig-kräftig	1	1	0	1
	kräftig	9	9	10	8

Tab. 26: Verlauf des systolischen Blutdrucks der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des systolischen Blutdruckes (mmHg) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	109,25	110,5	127,25	106	159	119,4	16,893
	DLA _{Placebo}	107,75	121	146	93	188	127,9	28,552
	ALA _{Verum}	108,75	119	127	96	136	117,9	12,333
	ALA _{Placebo}	109	114	122,25	104	140	116,9	10,959
10 min	DLA _{Verum}	121,5	129,5	148,5	104	166	133,1	18,888
	DLA _{Placebo}	111,25	130,5	143	104	201	132,5	28,22
	ALA _{Verum}	104,75	109	113	97	131	109,6	9,442
	ALA _{Placebo}	115,5	123	140,75	110	170	129,7	19,613
20 min	DLA _{Verum}	111,75	131	156	110	158	133,1	19,542
	DLA _{Placebo}	111,75	125,5	133,25	105	187	128,3	22,828
	ALA _{Verum}	100,5	108,5	112,5	97	117	107,4	6,620
	ALA _{Placebo}	109	119,5	134	107	145	122,4	13,558
30 min	DLA _{Verum}	119,5	132	156	109	149	129,9	12,115
	DLA _{Placebo}	113,5	125	135,75	107	161	127	16,262
	ALA _{Verum}	101,5	106	111,25	98	119	106,6	6,257
	ALA _{Placebo}	105,5	116	124	104	136	116,1	10,482
40 min	DLA _{Verum}	112,75	130	144,25	103	154	129,3	17,430
	DLA _{Placebo}	119,75	132	139	111	156	130,30	13,275
	ALA _{Verum}	104	108,5	113,25	98	119	108,7	4,945
	ALA _{Placebo}	111	116	125,5	109	133	118,2	8,135
50 min	DLA _{Verum}	120,25	135	153,5	110	172	136,4	19,114
	DLA _{Placebo}	113,5	122	136,5	108	173	126,8	19,367
	ALA _{Verum}	100,75	104,5	106,25	100	109	104,2	3,048
	ALA _{Placebo}	106,75	112	128,25	109	133	115,5	11,118
60 min	DLA _{Verum}	123,75	130	154,5	115	172	138,2	19,107
	DLA _{Placebo}	122,25	132,5	155	112	156	135,6	16,453
	ALA _{Verum}	103	111	120,5	100	128	112,1	9,122
	ALA _{Placebo}	106,75	114,5	123,25	105	133	116,2	9,319
120 min	DLA _{Verum}	131,25	139	157,25	120	171	142,4	15,848
	DLA _{Placebo}	127,5	136	155,25	123	174	141,1	16,756
	ALA _{Verum}	105,75	118	129,5	102	138	118,4	12,808
	ALA _{Placebo}	105	111	120,75	101	123	112,2	8,011
180 min	DLA _{Verum}	117	140,5	153	108	170	138,5	19,660
	DLA _{Placebo}	126,75	133,5	156	119	164	139	15,769
	ALA _{Verum}	107,25	114	128	100	153	117,8	15,498
	ALA _{Placebo}	107,5	112	121,5	101	150	116	13,864

Tab. 27: Diastolischer Blutdruck der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des diastolischen Blutdruckes (mmHg) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{x}	s
0 min	DLA _{Verum}	58,5	68	82,5	56	99	70,9	13,804
	DLA _{Placebo}	57,5	68,5	91,75	48	118	74,5	21,282
	ALA _{Verum}	54,25	70	76,75	47	92	67,3	14,338
	ALA _{Placebo}	63,5	67	75,5	50	90	68,6	10,679
10 min	DLA _{Verum}	64,5	74,50	83,5	63	88	74,2	9,343
	DLA _{Placebo}	59,25	73	86,5	53	128	77	22,035
	ALA _{Verum}	52,75	58,5	67,25	49	72	59,8	8,066
	ALA _{Placebo}	64	74,5	96,75	62	118	80	18,355
20 min	DLA _{Verum}	64	75	78,5	58	96	74	10,614
	DLA _{Placebo}	64,25	71	81,5	56	129	76,7	21,019
	ALA _{Verum}	59	64	66	48	72	62,4	6,769
	ALA _{Placebo}	69	77,5	81,25	61	84	75,1	7,46
30 min	DLA _{Verum}	61,5	75	81,5	58	90	73,5	11,267
	DLA _{Placebo}	62,75	70,5	81,25	56	133	76,8	21,555
	ALA _{Verum}	57,75	60,5	66,75	49	77	61,9	7,781
	ALA _{Placebo}	64	73	74,75	55	84	70,2	8,23
40 min	DLA _{Verum}	67,75	74,5	85,25	65	90	76	9,177
	DLA _{Placebo}	63	75	80	56	119	76	17,282
	ALA _{Verum}	53	61	63,25	53	68	59,9	5,238
	ALA _{Placebo}	63,25	68	71,25	59	74	67,5	4,813
50 min	DLA _{Verum}	69,5	72	85,25	65	90	76	9,177
	DLA _{Placebo}	70,5	76,5	86	57	92	76,8	10,39
	ALA _{Verum}	50,25	62	68,25	46	72	59,8	9,624
	ALA _{Placebo}	58,25	66	72	55	84	66	8,667
60 min	DLA _{Verum}	67,75	74,5	85,25	61	96	75,6	11,108
	DLA _{Placebo}	63,5	75	90	58	110	77,8	16,254
	ALA _{Verum}	52,75	60,5	69,5	50	84	62	10,349
	ALA _{Placebo}	53,75	63,5	71,25	53	81	63,9	9,666
120 min	DLA _{Verum}	74,75	82	86	65	100	81,4	9,43
	DLA _{Placebo}	71,5	80,5	95	54	101	81,5	14,991
	ALA _{Verum}	56	60,5	74,25	53	90	64,9	11,666
	ALA _{Placebo}	56	63	70	52	93	65	11,963
180 min	DLA _{Verum}	77,25	86	88,5	66	96	83,5	8,885
	DLA _{Placebo}	74,5	82	86,25	64	92	80,7	8,166
	ALA _{Verum}	55,75	62,5	71,5	52	90	64,7	11,176
	ALA _{Placebo}	54	59	65,75	54	90	62,3	10,884

Tab. 28: Atemfrequenz der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Atemfrequenz (min^{-1}) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	12	22	26	12	36	21,2	8,443
	DLA _{Placebo}	10	12	20	8	24	14,1	5,301
	ALA _{Verum}	19	24	31	14	40	25	8,907
	ALA _{Placebo}	19	26	51	16	100	37,6	26,277
10 min	DLA _{Verum}	15	22	28,5	12	60	25	13,896
	DLA _{Placebo}	11,5	14,5	40	10	100	30,9	36,541
	ALA _{Verum}	12	18	27	12	44	21,6	10,865
	ALA _{Placebo}	24	28	100	20	100	48	36,025
20 min	DLA _{Verum}	20	24	49	16	100	38,4	32,779
	DLA _{Placebo}	12	20	55	12	100	35,2	35,153
	ALA _{Verum}	20	20	31	16	48	26	10,371
	ALA _{Placebo}	20	30	100	16	100	48,4	36,537
30 min	DLA _{Verum}	21,5	26	100	16	100	49,4	36,927
	DLA _{Placebo}	13,5	19	49	12	100	34,6	34,986
	ALA _{Verum}	15	22	73,75	12	100	41,7	35,056
	ALA _{Placebo}	24	28	100	18	100	48,2	35,931
40 min	DLA _{Verum}	19	30	100	16	100	48,4	36,779
	DLA _{Placebo}	15,5	20	100	12	100	42,4	39,931
	ALA _{Verum}	20	26	100	12	100	48,4	37,828
	ALA _{Placebo}	24	30	100	20	100	50	35,34
50 min	DLA _{Verum}	16	24	100	12	100	51,2	42,155
	DLA _{Placebo}	15	22	100	12	100	42,4	39,964
	ALA _{Verum}	19	62	100	12	100	59,6	42,727
	ALA _{Placebo}	27	30	100	24	100	50,8	34,412
60 min	DLA _{Verum}	17,5	64	100	14	100	59,6	42,737
	DLA _{Placebo}	19	24	100	12	100	44,6	38,529
	ALA _{Verum}	24	64	100	14	100	69	40,169
	ALA _{Placebo}	20	28	100	20	100	47,2	36,651
120 min	DLA _{Verum}	20	66	100	12	100	60,8	41,603
	DLA _{Placebo}	26	64	100	14	100	61,8	40,491
	ALA _{Verum}	23	78	100	16	100	64	39,418
	ALA _{Placebo}	26	28	100	18	100	55	38,887
180 min	DLA _{Verum}	28	70	100	20	100	64,4	37,828
	DLA _{Placebo}	24	62	100	16	100	61,2	40,968
	ALA _{Verum}	23	70	100	16	100	62,4	40,098
	ALA _{Placebo}	24	30	100	13	100	54,9	39,119

Tab. 29: Schleimhautfarbe der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Schleimhautfarbe in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden. (Legende: 0 blaß, 0,5 blaß-blassrosa, 1 blaßrosa, 1,5 blaß-rosa-rosa, 2 rosa, 2,5 rosa-gerötet, 3 gerötet).

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	1	1,5	2	0,5	2,5	1,5	0,667
	DLA _{Placebo}	1	1	1,375	0,5	2,5	1,25	0,677
	ALA _{Verum}	1	1	1	1	2,5	1,15	0,474
	ALA _{Placebo}	1	1,75	2,125	1	2,5	1,65	0,626
10 min	DLA _{Verum}	1	1,5	2	0,5	2,5	1,5	0,667
	DLA _{Placebo}	1	1	1,625	0,5	2	1,2	0,483
	ALA _{Verum}	1	1	1	1	2,5	1,15	0,474
	ALA _{Placebo}	1	1,5	2,125	1	2,5	1,6	0,658
20 min	DLA _{Verum}	1	1,5	2	0,5	2,5	1,5	0,667
	DLA _{Placebo}	1	1	1,5	0,5	2	1,15	0,412
	ALA _{Verum}	1	1	1	1	2,5	1,15	0,474
	ALA _{Placebo}	1	1,25	2	1	2,5	1,5	0,577
30 min	DLA _{Verum}	1	1,75	2,125	1	2,5	1,65	0,626
	DLA _{Placebo}	1	1	1,125	0,5	2	1,1	0,394
	ALA _{Verum}	1	1	1	1	2,5	1,15	0,474
	ALA _{Placebo}	1	1,25	2	1	2,5	1,5	0,577
40 min	DLA _{Verum}	1	2	2	1	2,5	1,65	0,580
	DLA _{Placebo}	1	1	1,125	0,5	2	1,1	0,394
	ALA _{Verum}	1	1	1	1	2,5	1,15	0,474
	ALA _{Placebo}	1	1,25	1	2	2,5	1,5	0,577
50 min	DLA _{Verum}	1	2	2	1	2,5	1,65	0,580
	DLA _{Placebo}	1	1	1,125	0,5	2	1,1	0,394
	ALA _{Verum}	1	1	1	1	2,5	1,15	0,474
	ALA _{Placebo}	1	1,25	2	1	2,5	1,5	0,577
60 min	DLA _{Verum}	1	2	2	1	2,5	1,65	0,580
	DLA _{Placebo}	1	1	1,5	0,5	2	1,1	0,394
	ALA _{Verum}	1	1	1,125	1	2,5	1,2	0,483
	ALA _{Placebo}	1	1,25	2	1	2,5	1,5	0,577
120 min	DLA _{Verum}	1	2	2,125	1	2,5	1,75	0,589
	DLA _{Placebo}	1	1	1,5	0,5	2	1,15	0,412
	ALA _{Verum}	1	1	1,25	1	2	1,2	0,422
	ALA _{Placebo}	1	1	2	1	2,5	1,45	0,599
180 min	DLA _{Verum}	1,75	2	2,125	1	2,5	1,9	0,516
	DLA _{Placebo}	1	1	1,5	0,5	2	1,15	0,412
	ALA _{Verum}	1	1	2	1	2	1,3	0,483
	ALA _{Placebo}	1	1	2	1	2,5	1,45	0,599

Tab. 30: Körpertemperatur der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Körpertemperatur (°C) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	35,125	36,75	37,925	33,3	38,3	36,39	1,666
	DLA _{Placebo}	36,375	36,7	37,175	33,2	37,7	36,49	1,252
	ALA _{Verum}	36,4	37,1	37,7	36	38,6	37,08	0,814
	ALA _{Placebo}	36,8	37,7	38,125	35,1	39,5	37,46	1,209
10 min	DLA _{Verum}	35,05	36,45	37,725	33	37,9	36,16	1,715
	DLA _{Placebo}	35,9	36,6	37,4	32,8	37,6	36,28	1,393
	ALA _{Verum}	36,275	36,95	37,625	35,7	37,8	36,92	0,791
	ALA _{Placebo}	36,25	37,25	37,925	35,4	39,4	37,16	1,212
20 min	DLA _{Verum}	34,85	36,45	37,675	32,7	38	36,09	1,827
	DLA _{Placebo}	35,675	36,35	37,325	32,4	37,5	36,1	1,489
	ALA _{Verum}	36,125	36,85	37,5	35,7	37,8	36,83	0,750
	ALA _{Placebo}	36,2	37,15	37,775	35,2	39,4	37,04	1,247
30 min	DLA _{Verum}	34,75	36,5	37,425	32,6	38	36,02	1,829
	DLA _{Placebo}	35,575	36,25	37,2	32,4	37,5	36,04	1,486
	ALA _{Verum}	36,075	36,65	37,45	35,6	37,8	36,73	0,776
	ALA _{Placebo}	36,1	36,95	37,75	34,8	39,4	36,92	1,327
40 min	DLA _{Verum}	34,75	36,55	37,375	32,9	37,8	36,06	1,720
	DLA _{Placebo}	35,675	36,25	37,175	32,5	37,5	36,07	1,435
	ALA _{Verum}	35,85	36,75	37,45	35,7	37,8	36,68	0,797
	ALA _{Placebo}	36,15	36,9	37,625	34,8	39,5	36,93	1,337
50 min	DLA _{Verum}	34,875	36,55	37,45	33	38	36,11	1,746
	DLA _{Placebo}	35,675	36,4	37,025	32,6	37,4	36,11	1,376
	ALA _{Verum}	35,95	36,65	37,05	35,7	37,9	36,59	0,700
	ALA _{Placebo}	35,9	36,9	37,525	34,8	39,4	36,83	1,338
60 min	DLA _{Verum}	34,75	36,65	37,425	33,1	38,1	36,14	1,720
	DLA _{Placebo}	35,7	36,25	36,975	32,8	37,3	36,11	1,300
	ALA _{Verum}	35,9	36,65	36,95	35,8	38	36,59	0,689
	ALA _{Placebo}	36,125	36,8	37,2	34,8	39,2	36,75	1,237
120 min	DLA _{Verum}	35,25	36,6	37,525	34,4	38,5	36,48	1,363
	DLA _{Placebo}	36,175	36,7	37,525	32,9	37,7	36,5	1,406
	ALA _{Verum}	36,275	36,5	37,15	35,7	38,2	36,71	0,700
	ALA _{Placebo}	36,05	36,85	37,175	35	39,3	36,77	1,237
180 min	DLA _{Verum}	36,15	37	37,9	35,2	38,2	36,91	1,015
	DLA _{Placebo}	36,225	37,05	37,575	35,2	38,2	36,9	0,937
	ALA _{Verum}	36,2	36,55	37,075	35,8	38,3	36,75	0,781
	ALA _{Placebo}	36,075	36,95	37,35	35,4	38,6	36,82	0,989

Tab. 31: Statistische Auswertung der Herzfrequenz - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwertwiederholung (Faktoren Zeit, Gruppe sowie Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen) für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikante Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	0,095
Gruppeneffekt	0,646
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,377
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,359
Gruppeneffekt	0,447
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,470
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,029 (keine Einzelsignifikanz)
DLA _{Placebo}	0,711
ALA _{Verum}	0,343
ALA _{Placebo}	0,487

Tab. 32: Statistische Auswertung der Herzfrequenz - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Wilcoxon-Test (Zeit) geprüft. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für den Wilcoxon- und t-Test für gepaarte Stichproben bei 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni).

Zeitpunkt (min)	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf
	DLA _{Verum}
0	-
10	0,656
20	0,258
30	0,848
40	0,016*
50	0,266
60	0,473
120	0,039*
180	0,230

Tab. 33: Statistische Auswertung der Pulsqualität- Paarvergleiche

Dargestellt sind die Ergebnisse von Mann-Whitney-Test und Wilcoxon-Test für die Pulsqualität.

In dieser Tabelle sind die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Wilcoxon-Test (Zeit) geprüft. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für den Wilcoxon- und t-Test für gepaarte Stichproben bei 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni).

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum/Placebo}	ALA _{Verum/Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf			
			DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	0,170	1,000	-	-	-	-
10	0,410	0,577	0,375	1,000	0,500	1,000
20	0,582	0,564	0,500	1,000	0,500	1,000
30	0,777	0,564	1,000	1,000	1,000	1,000
40	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,500
50	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
60	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
120	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
180	1,000	0,474	0,500	1,000	0,500	1,000

Tab. 34: Statistische Auswertung des systolischen Blutdruckes - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des systolischen Blutdruckes der Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	0,029 (keine Einzelsignifikanz)
Gruppeneffekt	0,840
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,564
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,095
Gruppeneffekt (V<P)	0,033
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,005
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,037 (keine Einzelsignifikanz)
DLA _{Placebo}	0,293
ALA _{Verum}	0,010 (keine Einzelsignifikanz)
ALA _{Placebo}	0,084

Tab. 35: Statistische Auswertung des systolischen Blutdruckes - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime als auch die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) und dem Wilcoxon-Test (Zeit) bearbeitet. Normalverteilte Daten bearbeitet man mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe) und dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für den Wilcoxon- und t-Test für gepaarte Stichproben bei 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni) und für die Gruppentests bei 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf			
			DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	0,780	0,725	-	-	-	-
10	0,780	0,002	0,193	0,201	0,125	0,131
20	0,516	0,014	0,797	0,137	0,930	0,301
30	0,541	0,045	0,447	1,000	0,680	0,020*
40	0,926	0,008	0,584	0,125	0,570	0,715
50	0,224	0,002	0,020*	0,191	0,031*	0,510
60	0,926	0,382	0,922	0,125	0,008*	0,738
120	0,839	0,324	0,250	0,111	0,039*	0,232
180	1,000	0,809	0,559	0,475	0,766	0,340

Tab. 36: Statistische Auswertung des diastolischen Blutdruckes - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des diastolischen Blutdruckes als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	0,137
Gruppeneffekt	0,779
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,912
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,074
Gruppeneffekt	0,059
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,006
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,133
DLA _{Placebo}	0,691
ALA _{Verum}	0,395
ALA _{Placebo}	0,010 (keine Einzelsignifikanz)

Tab. 37: Statistische Auswertung des diastolischen Blutdruckes - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime als auch die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) und dem Wilcoxon-Test (Zeit) bearbeitet. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe) und dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für den Wilcoxon- und t-Test für gepaarte Stichproben bei 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni) und für die Gruppentests bei 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf
			ALA _{Placebo}
0	0,927	0,867	-
10	0,837	0,001	0,078
20	0,781	0,001	0,447
30	0,926	0,037	0,156
40	0,753	0,007	0,238
50	0,512	0,270	0,344
60	0,956	0,540	0,184
120	0,985	0,985	0,904
180	0,381	0,516	0,088

Tab. 38: Statistische Auswertung der Atemfrequenz - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse der Atemfrequenz als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
Gruppeneffekt	0,652
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,760
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,0003 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
Gruppeneffekt	0,853
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,014
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,013 (keine Einzelsignifikanz)
DLA _{Placebo}	0,038 (keine Einzelsignifikanz)
ALA _{Verum}	0,002 (keine Einzelsignifikanz)
ALA _{Placebo}	0,222

Tab. 39: Statistische Auswertung der Atemfrequenz - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime als auch die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) und dem Wilcoxon-Test (Zeit) bearbeitet. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe) und dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für den Wilcoxon- und t-Test für gepaarte Stichproben bei 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni) und für die Gruppentests bei 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf		
			DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}
0	0,038	0,321	-	-	-
10	0,194	0,018	0,406	0,094	0,094
20	0,266	0,217	0,211	0,039*	0,074
30	0,115	0,265	0,297	0,750	0,195
40	0,318	0,508	0,750	0,234	0,031*
50	0,602	0,677	1,000	0,938	0,500
60	0,663	0,333	0,625	0,188	0,063
120	0,881	0,927	0,250	0,102	0,250
180	0,497	0,896	0,625	0,625	0,750

Tab. 40: Statistische Auswertung der Schleimhautfarbe - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse der Schleimhautfarbe als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	0,177
Gruppeneffekt	0,041 (Placebo blasser)
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,043
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,576
Gruppeneffekt	0,156
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,189
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,035 (keine Einzelsignifikanz)
DLA _{Placebo}	0,403
ALA _{Verum}	0,465
ALA _{Placebo}	0,194

Tab. 41: Statistische Auswertung der Schleimhautfarbe - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) bearbeitet. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für die Gruppentests bei 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}
0	0,433	0,057
10	0,339	0,141
20	0,242	0,141
30	0,051	0,141
40	0,041	0,141
50	0,041	0,141
60	0,041	0,252
120	0,031	0,466
180	0,006	0,721

Tab. 42: Statistische Auswertung der Körpertemperatur - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse der Körpertemperatur als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	0,004 (keine Einzelsignifikanz)
Gruppeneffekt	0,967
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,896
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,007 (0-10 $p = 0,042$) –sinkt
Gruppeneffekt	0,653
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,622
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,034 (keine Einzelsignifikanz)
DLA _{Placebo}	0,074
ALA _{Verum}	0,213
ALA _{Placebo}	0,006 (keine Einzelsignifikanz)

Tab. 43: Statistische Auswertung der Körpertemperatur - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Wilcoxon-Test (Zeit) bearbeitet. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für den Wilcoxon- und t-Test für gepaarte Stichproben bei 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni).

Zeitpunkt (min)	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf	
	DLA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	-	-
10	0,035*	0,031*
20	0,176	0,043*
30	0,180	0,031*
40	0,625	0,984
50	0,250	0,078
60	0,613	0,328
120	0,063	1,000
180	0,047*	0,434

Tab. 44: Sedationsgrad der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des Sedationsgrades (Punkte) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	31,375	32	32,25	15,5	33	30,3	5,287
	DLA _{Placebo}	31	32	32,5	30	33	31,8	0,888
	ALA _{Verum}	31,5	32	33	31	33	32,1	0,699
	ALA _{Placebo}	29,25	32	32	24	32	30,4	2,757
10 min	DLA _{Verum}	9,625	17,5	28,25	7	31	18,55	10,001
	DLA _{Placebo}	15,875	30,75	32	12	32	26	8,547
	ALA _{Verum}	15,125	16,25	27	13	31	20	6,754
	ALA _{Placebo}	9,75	17	30,25	6	31	19,25	9,767
20 min	DLA _{Verum}	7,875	11	18	4	23	12,75	6,426
	DLA _{Placebo}	15,875	25	30,625	10	32	23	8,121
	ALA _{Verum}	9,75	13,73	16,75	8,5	26	14,35	5,328
	ALA _{Placebo}	8,75	16,75	22,375	4	30	16,7	8,324
30 min	DLA _{Verum}	5,375	9	14	3	19	9,8	5,426
	DLA _{Placebo}	9,375	19,75	31	7	31	19,65	10,003
	ALA _{Verum}	8,75	10,5	16,5	7,5	19	11,9	4,195
	ALA _{Placebo}	8,75	16	20,125	3	28	14,95	8,153
40 min	DLA _{Verum}	4,5	7,5	10,25	2	12	7,3	3,653
	DLA _{Placebo}	8	16	23,125	7	30	16,15	8,111
	ALA _{Verum}	6,375	11	17,625	6	20	12,2	5,599
	ALA _{Placebo}	6,125	10,5	17,75	3	24	11,95	7,297
50 min	DLA _{Verum}	3,75	5,5	8,75	2	11	6	3,127
	DLA _{Placebo}	4,5	10,25	25,875	3	30	14,45	10,787
	ALA _{Verum}	5	11	17,5	5	19,5	11,5	5,982
	ALA _{Placebo}	6,125	9	17,5	3	22	11,15	6,701
60 min	DLA _{Verum}	2	4,5	6,5	2	12	5	3,223
	DLA _{Placebo}	3,75	10	19,5	3	21,5	11,25	7,857
	ALA _{Verum}	4	8	17,625	4	20	10,5	6,839
	ALA _{Placebo}	6,125	8	15,625	1	20	9,95	6,117
120 min	DLA _{Verum}	1,75	2,75	5	0	8	3,35	2,688
	DLA _{Placebo}	1,375	4,75	8	1	11,5	5,05	3,840
	ALA _{Verum}	2,75	5,25	10,75	2	13	6,4	4,215
	ALA _{Placebo}	1,375	3,75	9,75	0	17	5,6	5,496
180 min	DLA _{Verum}	0	1	2,625	0	4	1,4	1,410
	DLA _{Placebo}	0,375	1	3,25	0	8	2,05	2,488
	ALA _{Verum}	1	2,5	3	1	9	2,8	2,336
	ALA _{Placebo}	0	1,5	7,25	0	16	4	5,482

Tab. 45: Sedationsstärke der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt ist die Anzahl der Tiere, die zu einem bestimmten Messzeitpunkt eine bestimmte Sedationsstärke zeigen.

Sedationsstärke	komplett sediert				stark sediert				mäßig sediert				leicht sediert				wach			
Gruppe	DLA		ALA		DLA		ALA		DLA		ALA		DLA		ALA		DLA		ALA	
	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P
0 Minuten	8	9	10	7	1	1		3	1											
10 Minuten	1	5	1	2	4	2	2	2	2	3	7	3	3			3				
20 Minuten		2				3	1	2	5	4	6	5	5	1	3	3				
30 Minuten		3				1		2	5	3	5	5	5	3	5	3				
40 Minuten						1		1	2	5	5	4	7	4	5	5	1			
50 Minuten						3			2	2	5	3	7	5	5	7	1			
60 Minuten									1	5	4	3	6	5	6	6	3			1
120 Minuten										1	2	2	5	4	6	4	5	5	2	4
180 Minuten												2	2	3	4	2	8	7	6	6

Tab. 46: Zeit bis zum Kopfbeheben der Untergruppen

Dargestellt ist der Zeitraum (min) bis die Tiere erstmalig den Kopf heben als Zeichen des Aufwachens. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

	Median	P ₂₅	P ₇₅	Min	Max
DLA _{Verum}	15	8	20	6	40
DLA _{Placebo}	30	17,5	52,5	10	60
ALA _{Verum}	10	10	20	8	30
ALA _{Placebo}	10	10	32,5	10	120

Tab. 47: Algesiegrad der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des Schmerzgrades (Punkte) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	0	0	0,5	0	3	0,5	1,080
	DLA _{Placebo}	0	0	0,25	0	6	0,7	1,889
	ALA _{Verum}	0	0	0	0	3	0,3	0,949
	ALA _{Placebo}	0	0	0,625	0	3	0,55	1,166
10 min	DLA _{Verum}	0	2	4,125	0	5	2,1	1,897
	DLA _{Placebo}	0	0	1,5	0	3	0,7	1,252
	ALA _{Verum}	0	1	2,25	0	4,5	1,35	1,600
	ALA _{Placebo}	0	2,5	3,25	0	6,5	2,35	2,056
20 min	DLA _{Verum}	0	2	3,125	5	5	2,05	1,848
	DLA _{Placebo}	0	1,25	2,5	0	5	1,55	1,771
	ALA _{Verum}	0	2	2,375	0	5	1,65	1,701
	ALA _{Placebo}	0	1	3,375	0	5	1,65	1,973
30 min	DLA _{Verum}	2	3	4,625	1	5	3,15	1,355
	DLA _{Placebo}	0	1	2,875	0	5	1,55	1,863
	ALA _{Verum}	1,5	2,75	3,25	0	5	2,45	1,571
	ALA _{Placebo}	1,5	2	3,625	0	6	2,5	1,972
40 min	DLA _{Verum}	2	3,75	4,625	2	5	3,5	1,202
	DLA _{Placebo}	0	1,5	2,875	0	5	1,75	1,72
	ALA _{Verum}	0	2,5	4	0	6	2,4	2,011
	ALA _{Placebo}	0	2,5	3,5	0	5,5	2,25	1,830
50 min	DLA _{Verum}	2	3,5	5,25	2	8	3,95	1,964
	DLA _{Placebo}	0	1,75	3,375	0	4,5	1,85	1,93
	ALA _{Verum}	0,375	2,25	4	0	6	2,4	1,941
	ALA _{Placebo}	0	2	4,625	0	5	2,25	2,202
60 min	DLA _{Verum}	2	3,25	5,5	2	7	3,9	1,926
	DLA _{Placebo}	0,75	1,75	3,2	0	5	2,05	1,674
	ALA _{Verum}	0,75	2,75	3,625	0	5	2,4	1,663
	ALA _{Placebo}	0,5	2	5,25	0	6	2,9	2,366
120 min	DLA _{Verum}	2	3,5	5,25	1	8	3,8	2,098
	DLA _{Placebo}	1,75	3,5	4	0	5	2,9	1,595
	ALA _{Verum}	1,25	2,5	3,75	0	5,5	2,6	1,713
	ALA _{Placebo}	0	3	5,25	0	7	3,05	2,671
180 min	DLA _{Verum}	3,75	5	5	1	8	4,5	1,780
	DLA _{Placebo}	1,75	4	5	0	5	3,3	1,767
	ALA _{Verum}	2	2,5	3,875	1,5	6	3,1	1,430
	ALA _{Placebo}	1,25	3	4,625	0	7	3,05	2,153

Tab. 48: Statistische Auswertung des Sedationsgrades - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des Sedationsgrades als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (0-10 $p=0,009$, 10-20 $p=0,019$, 20-30 $p=0,003$, 60-120 $p=0,002$) - sinkt
Gruppeneffekt	0,016 ($V < P$)
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,010
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (0-10 $p=0,0002$, 10-20 $p=0,039$) – sinkt
Gruppeneffekt	0,912
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,491
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –sinkt
DLA _{Placebo}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –sinkt
ALA _{Verum}	< 0,0005 (0-10) –sinkt
ALA _{Placebo}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –sinkt

Tab. 49: Statistische Auswertung des Sedationsgrades - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime als auch die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) und dem Wilcoxon-Test (Zeit) geprüft. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe) und dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Irrtumswahrscheinlichkeit Faktor Zeit: 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni), Gruppeneffekt: 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf			
			DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	0,960	0,112	-	-	-	-
10	0,014	0,753	0,002	0,008*	0,002	0,002
20	0,006	0,469	0,002	0,031*	0,004	0,102
30	0,024	0,341	0,004	0,012*	0,105	0,078
40	0,021	0,838	0,008*	0,035*	0,977	0,094
50	0,065	0,986	0,219	0,117	0,219	0,258
60	0,060	0,898	0,078	0,012*	0,281	0,102
120	0,588	0,381	0,016*	0,002	0,074	0,012*
180	0,713	0,613	0,004	0,004	0,033*	0,051

Tab. 50: Statistische Auswertung der Sedationsstärke - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse der Sedationsstärke als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (keine ES)
Gruppeneffekt	0,020 (V< P)
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,165
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (0-10 p= 0,042)
Gruppeneffekt	0,811
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,701
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,0001 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
DLA _{Placebo}	0,011 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
ALA _{Verum}	0,003 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
ALA _{Placebo}	0,040 (keine Einzelsignifikanz) –steigt

Tab. 51: Statistische Auswertung der Sedationsstärke - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime als auch die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) und dem Wilcoxon-Test (Zeit) geprüft. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe) und dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Irrtumswahrscheinlichkeit Faktor Zeit: 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni), Gruppeneffekt: 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf			
			DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	0,737	0,211	-	-	-	-
10	0,067	0,775	0,004	0,125	0,004	0,016*
20	0,012	0,973	0,016*	0,063	0,063	0,250
30	0,142	0,309	1,000	0,625	0,375	1,000
40	0,094	1,000	0,125	0,063	1,000	0,375
50	0,102	1,000	1,000	1,000	1,000	0,500
60	0,039	0,700	0,250	0,250	1,000	0,500
120	1,000	0,569	0,250	0,004	0,219	0,219
180	1,000	0,800	0,250	0,250	0,063	0,625

Tab. 52: Statistische Auswertung des Schmerzgrades - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des Schmerzgrades als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz)
Gruppeneffekt	0,034 (V> P)
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,209
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (20-30 $p = 0,043$) –steigt an
Gruppeneffekt	0,764
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,691
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,001 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
DLA _{Placebo}	0,017 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
ALA _{Verum}	0,001 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
ALA _{Placebo}	0,010 (keine Einzelsignifikanz) –steigt

Tab. 53: Statistische Auswertung des Schmerzgrades - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime als auch die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) und dem Wilcoxon-Test (Zeit) bearbeitet. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe) und dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Irrtumswahrscheinlichkeit Faktor Zeit: 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni), Gruppeneffekt: 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf			
			DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	1,000	1,000	-	-	-	-
10	0,079	0,250	0,016*	1,000	0,125	0,031
20	0,441	0,917	1,000	0,063	0,250	0,125
30	0,041	0,726	0,031*	1,000	0,031*	0,031*
40	0,025	0,862	0,500	0,500	0,875	0,625
50	0,042	0,839	0,469	0,828	1,000	1,000
60	0,038	0,749	1,000	0,531	1,000	0,031*
120	0,469	0,813	1,000	0,074	0,469	0,828
180	0,165	0,954	0,266	0,516	0,359	1,000

Tab. 54: Statistische Auswertung des Vergleiches des Einschlaf- und Aufwachverhaltens in den einzelnen Gruppen

Dargestellt sind die Ergebnisse des Testes für abhängige Stichproben (Wilcoxon-Test) innerhalb der Untergruppen zur Beurteilung von Einschlaf- und Aufwachqualität. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wird mit 0,05 festgelegt.

Parameter	DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
Einschlaf-Aufwachverhalten	0,063	0,250	0,500	0,313
Vokalisation Einschlaf- vs. Aufwachphase	0,125	0,125	0,125	0,031
Muskelzuckungen Einschlaf- vs. Aufwachphase	1,000	1,000	1,000	1,000

Tab. 55: Statistische Auswertung der Untergruppenvergleiche in Einschlaf- und Aufwachphase

Darstellung der Vergleiche zwischen den Physostigmin-behandelten und -unbehandelten Tieren im Narkoseregime DLA beziehungsweise ALA als Mann-Whitney-Test. Auch hier liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit p bei 0,05.

Parameter	DLA _{Verum} mit DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} mit ALA _{Placebo}
Einschlafverhalten	1,000	1,000
Aufwachverhalten	0,545	0,834
Vokalisation Einschlafphase	0,474	1,000
Vokalisation Aufwachphase	0,656	0,582
Muskelzuckungen Einschlafen	1,000	1,000
Muskelzuckungen Aufwachen	1,000	1,000

Tab. 56: Statistische Auswertung Zeit bis zum Heben des Kopfes der Untergruppen

Dargestellt sind die Ergebnisse des Mann-Whitney-Testes mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p von 0,05.

	DLA _{Verum} mit DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} mit ALA _{Placebo}
t _{Kopfheben}	p= 0,014	p= 0,305

Tab. 57: pH-Wert der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des pH-Wertes in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	7,28	7,29	7,343	7,27	7,39	7,309	0,0431
	DLA _{Placebo}	7,225	7,27	7,293	7,1	7,3	7,257	0,0606
	ALA _{Verum}	7,26	7,28	7,29	7,24	7,3	7,277	0,0183
	ALA _{Placebo}	7,27	7,325	7,343	7,27	7,35	7,312	0,0358
10 min	DLA _{Verum}	7,318	7,345	7,373	7,3	7,41	7,347	0,0353
	DLA _{Placebo}	7,28	7,303	7,325	7,27	7,36	7,307	0,0287
	ALA _{Verum}	7,278	7,295	7,343	7,27	7,35	7,305	0,0324
	ALA _{Placebo}	7,348	7,355	7,37	7,33	7,39	7,357	0,0170
20 min	DLA _{Verum}	7,338	7,375	7,395	7,29	7,44	7,368	0,0426
	DLA _{Placebo}	7,298	7,325	7,37	7,29	7,38	7,333	0,0362
	ALA _{Verum}	7,308	7,34	7,363	7,28	7,38	7,336	0,0317
	ALA _{Placebo}	7,348	7,35	7,378	7,34	7,4	7,362	0,0225
30 min	DLA _{Verum}	7,345	7,375	7,408	7,28	7,47	7,375	0,0534
	DLA _{Placebo}	7,313	7,33	7,365	7,29	7,44	7,34	0,0450
	ALA _{Verum}	7,32	7,355	7,373	7,32	7,39	7,352	0,0262
	ALA _{Placebo}	7,348	7,36	7,383	7,33	7,46	7,37	0,0368
40 min	DLA _{Verum}	7,35	7,375	7,395	7,31	7,42	7,373	0,0323
	DLA _{Placebo}	7,315	7,34	7,355	7,3	7,42	7,341	0,0357
	ALA _{Verum}	7,35	7,355	7,363	7,33	7,39	7,357	0,0157
	ALA _{Placebo}	7,348	7,36	7,388	7,34	7,41	7,368	0,0253
50 min	DLA _{Verum}	7,363	7,395	7,413	7,34	7,43	7,388	0,0308
	DLA _{Placebo}	7,325	7,35	7,365	7,3	7,45	7,355	0,0445
	ALA _{Verum}	7,34	7,355	7,365	7,33	7,38	7,355	0,0165
	ALA _{Placebo}	7,35	7,37	7,398	7,33	7,45	7,376	0,0357
60 min	DLA _{Verum}	7,358	7,385	7,413	7,25	7,43	7,376	0,0542
	DLA _{Placebo}	7,33	7,36	7,365	7,31	7,44	7,357	0,3561
	ALA _{Verum}	7,338	7,36	7,36	7,32	7,4	7,354	0,0217
	ALA _{Placebo}	7,358	7,375	7,395	7,35	7,44	7,38	0,0287
120 min	DLA _{Verum}	7,35	7,37	7,423	7,29	7,46	7,377	0,049
	DLA _{Placebo}	7,34	7,355	7,383	7,33	7,44	7,361	0,0247
	ALA _{Verum}	7,338	7,35	7,38	7,29	7,38	7,351	0,0285
	ALA _{Placebo}	7,35	7,365	7,405	7,35	7,47	7,381	0,390
180 min	DLA _{Verum}	7,355	7,365	7,398	7,3	7,46	7,375	0,0438
	DLA _{Placebo}	7,34	7,36	7,41	7,34	7,42	7,372	0,0323
	ALA _{Verum}	7,345	7,365	7,38	7,31	7,38	7,358	0,0235
	ALA _{Placebo}	7,37	7,38	7,423	7,36	7,44	7,394	0,0284

Tab. 58: Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des arteriellen Kohlendioxid-Partialdruckes (mmHg) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	46,5	50,5	54,5	40	60	50,2	6,14
	DLA _{Placebo}	52,8	56	67,8	46	86	60	12,37
	ALA _{Verum}	50	57	58,3	47	62	55,3	4,72
	ALA _{Placebo}	46,8	49,5	54,3	43	59	50,7	5,1
10 min	DLA _{Verum}	41,3	45	47	38	51	44,4	3,92
	DLA _{Placebo}	47,5	51,5	55,5	46	59	51,7	4,57
	ALA _{Verum}	45	51	56,5	40	60	50,6	6,65
	ALA _{Placebo}	40	45	46,5	35	49	43,7	4,22
20 min	DLA _{Verum}	37,5	42	45,8	33	50	42	5,31
	DLA _{Placebo}	42,8	45,5	53,5	41	57	47,4	5,68
	ALA _{Verum}	42,8	45	48,3	42	57	46,2	4,52
	ALA _{Placebo}	39	45	46	35	47	42,9	3,99
30 min	DLA _{Verum}	35	42	44,5	31	52	41,3	6,13
	DLA _{Placebo}	42,8	47,5	53,3	35	54	46,9	6,47
	ALA _{Verum}	42	43	47,5	39	50	44,1	3,51
	ALA _{Placebo}	41,8	44,5	45	27	46	42,2	5,79
40 min	DLA _{Verum}	39,5	41	44,3	37	46	41,4	2,91
	DLA _{Placebo}	42,8	47	51,3	38	55	46,8	5,16
	ALA _{Verum}	40,8	44	45	40	47	43,3	2,41
	ALA _{Placebo}	40	44,5	45,3	35	46	42,9	3,54
50 min	DLA _{Verum}	37,5	40	43	34	45	40	3,46
	DLA _{Placebo}	41	43,5	50,3	34	53	44,6	5,97
	ALA _{Verum}	41	44,5	46,3	38	49	43,8	3,29
	ALA _{Placebo}	39,8	44	44,3	31	46	42	4,42
60 min	DLA _{Verum}	36,8	39	42,3	36	52	40,3	4,79
	DLA _{Placebo}	41,8	44,5	48,3	35	51	44,5	4,79
	ALA _{Verum}	40	43,5	45,5	40	53	43,9	4,01
	ALA _{Placebo}	40,8	42	44	32	45	41,4	3,66
120 min	DLA _{Verum}	38	41,5	43,5	33	47	40,9	3,96
	DLA _{Placebo}	43	44	46,5	38	50	44,3	3,32
	ALA _{Verum}	39,8	45,5	47,25	36	54	44,4	5,28
	ALA _{Placebo}	39,3	43,5	45	26	46	41,3	6,00
180 min	DLA _{Verum}	38,5	40,5	42,8	34	47	40,6	3,69
	DLA _{Placebo}	39	41	45,5	38	47	42,1	3,41
	ALA _{Verum}	40,5	43,5	45,3	38	47	42,9	2,92
	ALA _{Placebo}	37	41	42	31	43	39,3	4,06

Tab 59: Arterieller Sauerstoff-Partialdruck der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes (mmHg) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	90,3	101	110	78	121	100,3	13,67
	DLA _{Placebo}	83,3	101	116,8	66	375	124,4	89,91
	ALA _{Verum}	82	89,5	99,3	61	101	88	12,88
	ALA _{Placebo}	90,8	101	115,3	75	140	103,3	18,74
10 min	DLA _{Verum}	92,5	98,5	103,5	82	107	97,8	7,54
	DLA _{Placebo}	83	89	96,3	76	140	93,2	17,94
	ALA _{Verum}	83	91,5	106,5	70	110	92,3	12,92
	ALA _{Placebo}	92,3	99	104,3	88	129	100,7	11,97
20 min	DLA _{Verum}	88	95	102,5	77	105	94,4	8,95
	DLA _{Placebo}	88	94,5	104	79	144	98,5	18,27
	ALA _{Verum}	90,5	96	99,3	72	102	93,7	8,62
	ALA _{Placebo}	86,5	94,5	98	84	141	97	16,43
30 min	DLA _{Verum}	86	97	111,8	72	144	100,0	19,79
	DLA _{Placebo}	81,5	85	93,3	75	105	87,1	8,79
	ALA _{Verum}	92	96	104	76	123	97,8	12,12
	ALA _{Placebo}	85	89,5	106,3	80	139	96,3	17,26
40 min	DLA _{Verum}	87	89,5	97,8	78	108	91,6	8,36
	DLA _{Placebo}	80	90,5	92,5	75	107	88,5	9,06
	ALA _{Verum}	88	93	97	82	114	93,9	8,57
	ALA _{Placebo}	85	91,5	97	79	101	90,8	6,94
50 min	DLA _{Verum}	87,5	92	99,5	79	117	93,7	11,16
	DLA _{Placebo}	83,8	87,5	94,5	74	101	88,4	7,76
	ALA _{Verum}	85	91	105,8	70	146	96,8	21,19
	ALA _{Placebo}	87,3	91	97,5	79	113	92,5	9,18
60 min	DLA _{Verum}	86,8	96	105	73	142	98,7	18,40
	DLA _{Placebo}	80,5	90	135	73	143	101,3	27,03
	ALA _{Verum}	88,8	94	99	70	123	94	13,46
	ALA _{Placebo}	85,3	92,5	140,5	79	157	106,8	28,53
120 min	DLA _{Verum}	85,5	89,5	113	73	136	98,7	20,05
	DLA _{Placebo}	87,5	94	105	80	145	98,8	19,34
	ALA _{Verum}	83,8	89	96,3	74	102	89,2	8,59
	ALA _{Placebo}	82	93,5	98,3	76	118	92	12,26
180 min	DLA _{Verum}	85,3	90,5	100,3	74	142	94,8	18,62
	DLA _{Placebo}	86,5	97	103,5	85	105	95,6	8,03
	ALA _{Verum}	90,3	94	96	79	98	92,1	6,32
	ALA _{Placebo}	88,5	92	96	88	106	93	5,77

Tab. 60: Arterielle Sauerstoff-Sättigung der Untergruppen zeitabhängig

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik der arteriellen Sauerstoff-Sättigung (%) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	95,8	96,5	98	95	99	96,7	1,337
	DLA _{Placebo}	94,8	96,5	98,3	90	100	96,1	2,846
	ALA _{Verum}	92,8	96	97	88	97	94,7	2,908
	ALA _{Placebo}	95,5	96,5	98	93	99	96,4	1,838
10 min	DLA _{Verum}	96	97	98	96	98	97,1	0,876
	DLA _{Placebo}	95,3	96	97,3	93	99	96,1	1,912
	ALA _{Verum}	94	96	97,3	92	98	95,8	1,932
	ALA _{Placebo}	96	97	97,3	95	99	96,9	1,101
20 min	DLA _{Verum}	96	97	98	94	99	96,9	1,449
	DLA _{Placebo}	96	97	98	94	99	96,9	1,37
	ALA _{Verum}	96	97	97	93	98	96,5	1,354
	ALA _{Placebo}	96	97	97,25	96	99	96,9	0,994
30 min	DLA _{Verum}	96	97,5	99	92	99	97,1	2,132
	DLA _{Placebo}	94,8	96,5	97	94	98	96	1,414
	ALA _{Verum}	96,8	97	98	94	99	97	1,333
	ALA _{Placebo}	96	96	98	95	99	96,7	1,252
40 min	DLA _{Verum}	96	97	98	94	98	96,8	1,229
	DLA _{Placebo}	95,8	96	97	94	98	96,2	1,135
	ALA _{Verum}	96,8	97	97	96	96	96,9	0,568
	ALA _{Placebo}	96	96,5	97	95	98	96,5	0,85
50 min	DLA _{Verum}	97	97	98	97	98	97,4	0,516
	DLA _{Placebo}	95	97	97,3	94	98	96,4	1,35
	ALA _{Verum}	96	97	97,3	93	99	96,6	1,578
	ALA _{Placebo}	96	96	97,3	95	99	96,6	1,174
60 min	DLA _{Verum}	97	97	98	92	99	97	1,886
	DLA _{Placebo}	95	96,5	99	95	99	96,9	1,729
	ALA _{Verum}	96	97	97,3	93	99	96,7	1,567
	ALA _{Placebo}	96	97	99	96	99	97,3	1,337
120 min	DLA _{Verum}	95,8	97	98,3	95	99	97,1	1,449
	DLA _{Placebo}	96	97	97,5	95	99	96,9	1,167
	ALA _{Verum}	95	96,5	97	93	98	96,1	1,449
	ALA _{Placebo}	96	97	97	95	98	96,7	0,823
180 min	DLA _{Verum}	95	97	97,3	95	99	96,7	1,337
	DLA _{Placebo}	96	97	98	95	98	97	1,118
	ALA _{Verum}	96,5	97	97	95	97	96,6	0,843
	ALA _{Placebo}	96,5	97	98	96	98	97,1	0,782

Tab. 61: Aktueller Basenüberschuss der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik des aktuellen Basenüberschusses in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	-3,3	-1,5	-1	-5	0	-2,1	1,595
	DLA _{Placebo}	-3	-2	-1	-5	0	-2,2	1,398
	ALA _{Verum}	-3,3	-1,5	-1	-5	0	-2,1	1,595
	ALA _{Placebo}	-2,3	-1,5	-0,8	-3	0	-1,5	1,08
10 min	DLA _{Verum}	-3,3	-1,5	0	-4	1	-1,5	1,78
	DLA _{Placebo}	-2,3	-1,5	-0,8	-3	0	-1,5	1,08
	ALA _{Verum}	-3,3	-1,5	-0,8	-5	0	-2	1,7
	ALA _{Placebo}	-2,3	-1	0	-3	0	-1,2	1,135
20 min	DLA _{Verum}	-3	-1,5	0	-4	1	-1,4	1,647
	DLA _{Placebo}	-2	-1,5	0	-3	0	-1,2	1,135
	ALA _{Verum}	-3	-1	-0,8	-4	1	-1,5	1,509
	ALA _{Placebo}	-2	-1	0	-4	1	-1,1	1,37
30 min	DLA _{Verum}	-3	-0,5	0	-3	1	-1,1	1,524
	DLA _{Placebo}	-2	-1,5	0	-2	1	-1,1	1,101
	ALA _{Verum}	-3	-1	-0,8	-4	1	-1,5	1,509
	ALA _{Placebo}	-2,3	-1	-0,5	-3	1	-1,1	1,37
40 min	DLA _{Verum}	-3	-1,5	0	-4	1	-1,4	1,647
	DLA _{Placebo}	-2	-1,5	0	-2	1	-1,0	1,155
	ALA _{Verum}	-2,3	-1	0	-4	1	-1,4	1,578
	ALA _{Placebo}	-2	-1	0,3	-3	1	-0,9	1,287
50 min	DLA _{Verum}	-2,5	0	0	-3	1	-0,9	1,453
	DLA _{Placebo}	-2	-1,5	0	-2	1	-1,0	1,155
	ALA _{Verum}	-2,3	-1	0	-4	1	-1,3	1,494
	ALA _{Placebo}	-1,3	-1	0,3	-3	2	0,7	1,418
60 min	DLA _{Verum}	-3,3	-0,5	0	-5	1	-1,4	1,506
	DLA _{Placebo}	-2	-1	1	-2	0	-0,8	1,033
	ALA _{Verum}	-3	-1	0	-4	1	-1,4	1,578
	ALA _{Placebo}	-2	-1	0,3	-2	1	-0,7	1,160
120 min	DLA _{Verum}	-3	-1	0,3	-4	1	-1,3	1,829
	DLA _{Placebo}	-1,5	-1	0,5	-2	2	-0,6	1,333
	ALA _{Verum}	-3,3	-1	-0,5	-4	1	-1,5	1,78
	ALA _{Placebo}	-2	-1	0,3	-3	1	-0,9	1,37
180 min	DLA _{Verum}	-2,3	-1,5	0	-4	1	-1,4	1,506
	DLA _{Placebo}	-1,5	-1	0,5	-2	1	-0,7	1,118
	ALA _{Verum}	-4	-1,5	0,3	-4	1	-1,6	2,066
	ALA _{Placebo}	-1,5	-1	0,5	-2	2	-0,6	1,509

Tab. 62: Standardbikarbonatkonzentration der Untergruppen über die Zeit

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Standardbikarbonat-Konzentration (mmol/l) in den einzelnen Untergruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben worden.

Messzeitpunkte	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{X}	s
0 min	DLA _{Verum}	21,8	23,5	24	21	24	22,9	1,287
	DLA _{Placebo}	22	22,5	24	20	24	22,6	1,265
	ALA _{Verum}	21,8	23	23,3	20	24	22,5	1,269
	ALA _{Placebo}	22	23	23,3	22	25	23	0,943
10 min	DLA _{Verum}	21,8	23,5	24,3	21	25	23,1	1,524
	DLA _{Placebo}	22	23	24,3	22	25	23,3	1,16
	ALA _{Verum}	21,8	23	24	20	24	22,7	1,418
	ALA _{Placebo}	22,8	24	24,3	22	25	23,6	1,075
20 min	DLA _{Verum}	22	23,5	24,3	21	25	23,3	1,337
	DLA _{Placebo}	22,8	23	24,3	22	25	23,4	1,075
	ALA _{Verum}	22	23	24	21	25	22,9	1,197
	ALA _{Placebo}	22,8	24	24,3	21	25	23,5	1,269
30 min	DLA _{Verum}	22	23,5	25	21	25	23,4	1,43
	DLA _{Placebo}	22,8	23,5	25	22	25	23,6	1,174
	ALA _{Verum}	22	24	24	21	25	23,3	1,252
	ALA _{Placebo}	22,8	24	24,3	22	25	23,6	1,075
40 min	DLA _{Verum}	22	23,5	25	21	25	23,3	1,337
	DLA _{Placebo}	23	23,5	25	22	25	23,7	1,059
	ALA _{Verum}	22	23,5	24,3	21	26	23,4	1,506
	ALA _{Placebo}	22,8	24	24,3	22	25	23,6	1,075
50 min	DLA _{Verum}	22,5	24	25	22	25	23,7	1,225
	DLA _{Placebo}	23	23,5	24,3	22	25	23,6	0,966
	ALA _{Verum}	22	24	24	21	25	23,3	1,252
	ALA _{Placebo}	22,8	24	24,3	22	26	23,7	1,252
60 min	DLA _{Verum}	21,8	23,5	25	20	25	23,2	1,751
	DLA _{Placebo}	23	23	25	22	25	23,6	1,075
	ALA _{Verum}	22	24	24	21	25	23,3	1,252
	ALA _{Placebo}	23	24	24,3	22	26	23,8	1,135
120 min	DLA _{Verum}	22	24	25	21	25	23,4	1,265
	DLA _{Placebo}	23	23	25,5	23	26	24	1,323
	ALA _{Verum}	21,8	23,5	24,3	21	25	23,2	1,476
	ALA _{Placebo}	23	23,5	24,5	22	26	23,8	1,317
180 min	DLA _{Verum}	22,8	23,5	24,3	21	25	23,4	1,506
	DLA _{Placebo}	23	24	24,5	22	25	23,8	0,972
	ALA _{Verum}	21	23,5	24,3	21	25	23	1,633
	ALA _{Placebo}	23	24	25	22	26	24	1,323

Tab. 63: Statistische Auswertung des pH-Wertes - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des pH-Wertes als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (0-10 $p = 0,005$) –steigt
Gruppeneffekt	0,065
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,190
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (0-10 $p = 0,016$) –steigt
Gruppeneffekt	0,007 ($V < P$)
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,117
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
DLA _{Placebo}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
ALA _{Verum}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –steigt
ALA _{Placebo}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –steigt

Tab. 64: Statistische Auswertung des pH-Wertes - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime als auch die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) und dem Wilcoxon-Test (Zeit) geprüft. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe) und dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Irrtumswahrscheinlichkeit Faktor Zeit: 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni)*, Gruppeneffekt: 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf			
			DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	0,069	0,076	-	-	-	-
10	0,015	0,001	0,010*	0,002	0,016*	0,008*
20	0,059	0,081	0,023*	0,004	0,008*	0,563
30	0,092	0,338	0,539	0,719	0,105	0,422
40	0,033	0,372	0,945	0,813	0,535	1,000
50	0,091	0,154	0,344	0,016	0,813	0,109
60	0,116	0,045	0,813	0,656	0,758	0,344
120	0,339	0,096	1,000	0,281	0,727	0,770
180	0,717	0,013	0,787	0,109	0,461	0,066

Tab. 65: Statistische Auswertung des Kohlendioxid-Partialdruckes - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des $p_a\text{CO}_2$ -Wertes als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (0-10 $p = 0,015$) –sinkt
Gruppeneffekt	0,002
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,172
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (0-10 $p = 0,015$) –sinkt
Gruppeneffekt	0,039
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,109
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –sinkt
DLA _{Placebo}	0,0003 (keine Einzelsignifikanz) –sinkt
ALA _{Verum}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –sinkt
ALA _{Placebo}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz) –sinkt

Tab. 66: Statistische Auswertung des Kohlendioxid-Partialdruckes - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Paarvergleiche sowohl zwischen den Verum- und Placebo-Tieren (Gruppe) in einem Anästhesieregime als auch die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Mann-Whitney-Test (Gruppe) und dem Wilcoxon-Test (Zeit) bearbeitet. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Gruppe) und dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Irrtumswahrscheinlichkeit Faktor Zeit: 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni), Gruppeneffekt: 0,05.

Zeitpunkt (min)	DLA _{Verum} / DLA _{Placebo}	ALA _{Verum} / ALA _{Placebo}	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf			
			DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	0,041	0,077	-	-	-	-
10	0,002	0,027	0,008*	0,004	0,010*	0,004
20	0,071	0,225	0,061	0,004	0,016	0,516
30	0,048	0,897	0,686	0,941	0,098	0,574
40	0,012	0,924	0,922	0,836	0,434	0,625
50	0,075	0,358	0,672	0,027*	0,656	0,094
60	0,059	0,356	0,227	0,584	0,822	0,516
120	0,045	0,286	0,730	0,203	0,652	0,881
180	0,588	0,044	0,766	0,109	0,281	0,188

Tab. 67: Statistische Auswertung des Sauerstoff-Partialdruckes - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des p_aO_2 -Wertes als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	0,282
Gruppeneffekt	0,919
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,395
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,442
Gruppeneffekt	0,515
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,186
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,662
DLA _{Placebo}	0,318
ALA _{Verum}	0,377
ALA _{Placebo}	0,302

Tab. 68: Statistische Auswertung der Sauerstoffsättigung -Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des S_aO_2 -Wertes als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Beschreibungen zu den Zeilen *Zeit*, *Wechselwirkungen* und *Gruppeneffekt* entnehmen sie bitte entsprechend der Tabelle 67.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	0,703
Gruppeneffekt	0,294
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,543
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,064
Gruppeneffekt	0,372
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,192
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,818
DLA _{Placebo}	0,492
ALA _{Verum}	0,047 (keine Einzelsignifikanz)
ALA _{Placebo}	0,637

Tab. 69: Statistische Auswertung des aktuellen Basenüberschusses - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des α BE als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (0-10 $p = 0,04$)
Gruppeneffekt	0,969
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,177
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,005 (keine Einzelsignifikanz)
Gruppeneffekt	0,270
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,700
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,020 (keine Einzelsignifikanz)
DLA _{Placebo}	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz)
ALA _{Verum}	0,070
ALA _{Placebo}	0,099

Tab. 70: Statistische Auswertung des aktuellen Basenüberschusses - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Wilcoxon-Test (Zeit) geprüft. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Zeit beträgt 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni).

Zeitpunkt (min)	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf	
	DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}
0	-	-
10	0,031*	0,063
20	1,000	0,250
30	0,250	1,000
40	0,250	1,000
50	0,500	1,000
60	1,000	0,500
120	1,000	0,250
180	1,000	1,000

Tab. 71: Statistische Auswertung Standardbikarbonatkonzentration - Varianzanalyse

Dargestellt sind die Ergebnisse des SBC als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse DLA	p-Wert
Zeiteffekt	< 0,0005 (keine Einzelsignifikanz)
Gruppeneffekt	0,891
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,337
Zweifaktorielle Varianzanalyse ALA	p-Wert
Zeiteffekt	0,0001 (keine Einzelsignifikanz)
Gruppeneffekt	0,247
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,354
Einfaktorielle Varianzanalyse Zeiteffekt	p-Wert
DLA _{Verum}	0,043 (keine Einzelsignifikanz)
DLA _{Placebo}	0,002 (keine Einzelsignifikanz)
ALA _{Verum}	0,012 (keine Einzelsignifikanz)
ALA _{Placebo}	0,014 (keine Einzelsignifikanz)

Tab. 72: Statistische Auswertung Standardbikarbonatkonzentration - Paarvergleiche

In dieser Tabelle sind die Vergleiche aufeinander folgender Messzeitpunkte innerhalb der Untergruppe (Zeit) dargestellt. Nicht normal verteilte Daten werden mit dem Wilcoxon-Test (Zeit) bearbeitet. Normalverteilte Daten mit dem t-Test für gepaarte abhängige Stichproben (Zeit). Irrtumswahrscheinlichkeit Faktor Zeit: 0,00625 (nach Adjustierung durch Bonferroni).

Zeitpunkt (min)	Untersuchung auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf			
	DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
0	-	-	-	-
10	0,500	0,031*	0,500	0,031*
20	0,500	1,000	0,625	1,000
30	1,000	0,625	0,125	1,000
40	1,000	1,000	1,000	1,000
50	1,000	1,000	1,000	1,000
60	1,000	1,000	1,000	1,000
120	0,625	0,063	1,000	1,000
180	1,000	0,766	0,625	1,000

Tab. 73: Hämatologische Parameter der Untergruppen

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in den einzelnen Untergruppen zum Messzeitpunkt t_0 und 60-.

Parameter	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{x}	s
WBC (G/l)	DLA _{Verum0}	4,5	6,7	8,53	3,5	10,1	6,59	2,138
	DLA _{Verum60}	5,98	7,7	9,78	5,3	10,2	7,75	1,853
	DLA _{Placebo0}	5,13	5,7	8,75	4,3	15,3	7,24	3,393
	DLA _{Placebo60}	5,73	7	10,43	4,1	16,3	8,14	3,700
	ALA _{Verum0}	5,7	6,7	7	4,1	9,7	6,58	1,467
	ALA _{Verum60}	6,4	7,75	8,98	5,2	9,8	7,66	1,573
	ALA _{Placebo0}	6,18	8,95	9,95	4,8	12,5	8,46	2,353
	ALA _{Placebo60}	5,88	7,9	10,75	5,2	13,1	8,45	2,676
RBC (T/l)	DLA _{Verum0}	5,22	5,82	6,39	4,85	6,53	5,75	0,603
	DLA _{Verum60}	5,76	6,3	7,07	5,19	7,28	6,34	0,707
	DLA _{Placebo0}	4,7	5,55	5,90	4,38	6,61	5,40	0,732
	DLA _{Placebo60}	4,87	5,57	6,23	4,44	6,56	5,56	0,767
	ALA _{Verum0}	4,85	5,38	6,4	4,74	7,29	5,62	0,900
	ALA _{Verum60}	4,95	5,49	6,37	4,74	6,94	5,66	0,735
	ALA _{Placebo0}	5,65	5,97	6,13	5,30	6,32	5,88	0,332
	ALA _{Placebo60}	5,66	5,80	6,05	5,08	6,47	5,81	0,358
Hb (mmol/l)	DLA _{Verum0}	6,93	7,95	9,33	6,2	10,1	8,06	1,284
	DLA _{Verum60}	7,88	8,75	10,2	6,8	10,3	8,86	1,235
	DLA _{Placebo0}	6,95	7,7	8,55	5,9	9,5	7,69	1,170
	DLA _{Placebo60}	7,18	7,95	9,0	6,1	9,4	7,94	1,164
	ALA _{Verum0}	6,58	7,15	8,98	6,5	9,8	7,66	1,283
	ALA _{Verum60}	6,95	7,3	8,55	6,6	9,1	7,64	0,902
	ALA _{Placebo0}	7,88	8,25	8,65	7,3	9,3	8,26	0,566
	ALA _{Placebo60}	7,8	8,2	8,65	7,1	8,9	8,16	0,566
Hkt. (l/l)	DLA _{Verum0}	0,326	0,384	0,442	0,295	0,476	0,384	0,0617
	DLA _{Verum60}	0,380	0,421	0,484	0,325	0,5	0,424	0,0579
	DLA _{Placebo0}	0,298	0,355	0,394	0,276	0,439	0,353	0,0549
	DLA _{Placebo60}	0,31	0,361	0,425	0,28	0,429	0,363	0,0564
	ALA _{Verum0}	0,313	0,342	0,417	0,31	0,464	0,362	0,0579
	ALA _{Verum60}	0,323	0,359	0,406	0,313	0,434	0,363	0,0443
	ALA _{Placebo0}	0,371	0,395	0,41	0,356	0,445	0,394	0,0264
	ALA _{Placebo60}	0,364	0,397	0,406	0,34	0,425	0,389	0,0273
PLT (G/l)	DLA _{Verum0}	168,8	218,5	288,5	119	401	234	85,96
	DLA _{Verum60}	167	243	322	158	411	250,3	88,71
	DLA _{Placebo0}	227	265,5	373,3	194	566	311,8	121,39
	DLA _{Placebo60}	214,3	265	357,75	191	518	298,8	102,09
	ALA _{Verum0}	201,3	239	279,3	160	386	248,8	66,57
	ALA _{Verum60}	212,8	266	332	177	386	274,4	71,91
	ALA _{Placebo0}	244	330	511,8	201	796	402,8	200,01
	ALA _{Placebo60}	247,8	332,5	573	203	805	408,1	196,86

Tab. 74: Blut-chemische Parameter der Untergruppen

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in den einzelnen Untergruppen zum Messzeitpunkt t_0 und 60. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben.

Parameter	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{x}	s
Urea (mmol/l)	DLA _{Verum0}	4,69	5,57	6,61	3,97	7,86	5,71	1,249
	DLA _{Verum60}	4,96	5,81	6,37	4,18	6,8	5,64	0,911
	DLA _{Placebo0}	4,39	4,80	5,82	3,15	14,21	5,79	3,135
	DLA _{Placebo60}	4,01	4,85	6,26	3,37	13,13	5,64	2,834
	ALA _{Verum0}	4,11	4,76	5,40	3,05	10,89	5,12	1,943
	ALA _{Verum60}	4,41	4,73	4,98	3,14	10,42	5,12	1,943
	ALA _{Placebo0}	3,63	4,20	4,77	3,45	5,42	4,26	0,710
	ALA _{Placebo60}	3,99	4,35	4,95	3,88	5,04	4,44	0,467
Crea (μmol/l)	DLA _{Verum0}	69	72,5	77,5	56	100	74,2	11,68
	DLA _{Verum60}	64,8	75,5	89,3	57	91	76,5	12,79
	DLA _{Placebo0}	69,3	80	94,5	54	131	82,9	21,95
	DLA _{Placebo60}	65,3	79,5	91	49	143	81,4	25,93
	ALA _{Verum0}	66,8	80	90,5	60	100	79,8	12,72
	ALA _{Verum60}	68	82	96,3	62	99	82,1	13,30
	ALA _{Placebo0}	60,3	70	82,3	58	103	73,3	14,89
	ALA _{Placebo60}	63	77,5	83,5	53	88	73,9	12,33
Glu (mmol/l)	DLA _{Verum0}	5,94	6,815	7,49	5,75	9,44	6,97	1,112
	DLA _{Verum60}	5,57	6,31	8,12	5,17	9,4	6,73	1,478
	DLA _{Placebo0}	6,41	7,25	8,53	4,79	11,89	7,62	1,932
	DLA _{Placebo60}	6,09	6,83	8,27	4,49	10,57	7,18	1,776
	ALA _{Verum0}	6,04	6,21	6,79	5,63	8,19	6,44	0,718
	ALA _{Verum60}	5,85	6,17	6,60	5,67	7,39	6,30	0,564
	ALA _{Placebo0}	6,07	7,72	10,96	5,8	15,41	8,69	3,033
	ALA _{Placebo60}	6,72	7,18	8,35	6	10	7,55	1,337
TP (g/l)	DLA _{Verum0}	52,5	55,5	59,5	51,7	60,6	55,9	3,62
	DLA _{Verum60}	55,2	57,1	59,3	54,3	65,2	57,8	3,17
	DLA _{Placebo0}	52,3	55,3	60,2	46,1	62,1	55,6	4,90
	DLA _{Placebo60}	51,3	54,1	61,9	45,6	63,6	55,0	5,85
	ALA _{Verum0}	52,9	55,3	56,8	47,8	61,5	55,0	3,74
	ALA _{Verum60}	50,5	53,3	55,2	50	55,7	52,9	2,21
	ALA _{Placebo0}	55,0	56,6	60,9	54,3	63,2	57,8	3,23
	ALA _{Placebo60}	55,4	56,8	59,3	53,7	61,9	57,2	2,53

Tab. 75: Fortsetzung blut-chemische Parameter der Untergruppen

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in den einzelnen Untergruppen zum Messzeitpunkt t_0 und 60. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben.

Parameter	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{x}	s
Alb (g/l)	DLA _{Verum0}	29,8	33,8	35,0	28,6	35,5	32,6	2,77
	DLA _{Verum60}	31,5	33,9	35,3	28,7	37,1	33,3	2,73
	DLA _{Placebo0}	29,6	31,9	33,9	29,2	39,1	32,4	2,98
	DLA _{Placebo60}	30,6	31,8	34	29,2	37,6	32,4	2,44
	ALA _{Verum0}	30,1	32,3	35,7	29,5	37,4	32,9	2,86
	ALA _{Verum60}	30,4	32,3	33,6	28,7	34,4	32,0	1,85
	ALA _{Placebo0}	34,7	35,8	37,1	33,5	39,1	36,0	1,69
	ALA _{Placebo60}	34,2	35,0	37,9	33,1	39	35,7	2,01
ALT (U/l)	DLA _{Verum0}	20,7	24,3	41,0	18,7	66,2	31,2	15,07
	DLA _{Verum60}	23,0	26,6	50,0	18,1	70	34,7	17,01
	DLA _{Placebo0}	30,0	38,0	48,8	17,9	61,7	38,9	13,60
	DLA _{Placebo60}	29,3	35,7	50,4	18,8	57,9	38,9	12,66
	ALA _{Verum0}	30,5	36,9	48,8	26,4	66	40,4	12,55
	ALA _{Verum60}	27,7	34,1	42,6	4,8	63,7	35,5	15,69
	ALA _{Placebo0}	31,1	38	43,8	29,2	53,9	38,7	8,54
	ALA _{Placebo60}	31,5	36,7	43,5	29,8	49,4	38,1	7,30
AP (U/l)	DLA _{Verum0}	23,0	26,6	49,9	36	304	148	89,77
	DLA _{Verum60}	79,2	134	235,3	37	310	151,3	92,86
	DLA _{Placebo0}	47,8	56,5	117,3	35	236	89,6	72,81
	DLA _{Placebo60}	41,8	56,5	112,5	35	264	91,3	80,87
	ALA _{Verum0}	53,3	96	117	44	138	90,4	34,46
	ALA _{Verum60}	49,5	94,5	114,5	42	137	87,9	33,92
	ALA _{Placebo0}	88,3	124	216	41	267	144,5	77,78
	ALA _{Placebo60}	89,5	118	207,5	39	267	139,4	74,66

Tab. 76: Elektrolyte der Untergruppen

Dargestellt sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in den einzelnen Untergruppen zum Messzeitpunkt t_0 und 60. Zum besseren Verständnis sind neben den nichtparametrischen Lageparameter und Streuungsmaßen auch die parametrischen Lagemaßzahlen und Streuungsmaße angegeben.

Parameter	Gruppe	P ₂₅	Median	P ₇₅	Min	Max	\bar{x}	s
Na (mmol/l)	DLA _{Verum0}	144,8	147,5	149	141	152	146,9	3,07
	DLA _{Verum60}	145,5	147	148,5	143	151	147	2,49
	DLA _{Placebo0}	147	147	148,5	146	151	147,7	1,57
	DLA _{Placebo60}	146	147,5	149,5	145	151	147,8	2,04
	ALA _{Verum0}	145	148	149	145	151	147,5	2,12
	ALA _{Verum60}	145,8	146,5	148,3	140	150	146,4	2,72
	ALA _{Placebo0}	145,8	147,5	149,3	142	151	147,3	2,67
	ALA _{Placebo60}	147,8	149	149	145	151	148,4	1,58
K (mmol/l)	DLA _{Verum0}	4,18	4,2	4,63	3,7	4,9	4,32	0,343
	DLA _{Verum60}	4,10	4,2	4,4	3,3	4,6	4,19	0,351
	DLA _{Placebo0}	4,75	4,4	5,18	3,9	5,6	4,58	0,594
	DLA _{Placebo60}	3,8	4,35	4,55	3,7	4,9	4,27	0,408
	ALA _{Verum0}	4,18	4,45	4,5	3,8	4,6	4,34	0,246
	ALA _{Verum60}	4,1	4,35	4,75	4	5	4,43	0,359
	ALA _{Placebo0}	3,9	4,15	5,5	3,5	7,2	4,68	1,217
	ALA _{Placebo60}	3,78	4,05	4,43	3,7	5,7	4,21	0,595
Ca (mmol/l)	DLA _{Verum0}	2,51	2,58	2,68	2,35	2,85	2,59	0,135
	DLA _{Verum60}	2,51	2,61	2,74	2,45	2,89	2,63	0,155
	DLA _{Placebo0}	2,43	2,49	2,65	2,35	2,85	2,54	0,160
	DLA _{Placebo60}	2,46	2,58	2,69	2,42	2,88	2,58	0,150
	ALA _{Verum0}	2,44	2,61	2,76	2,33	2,8	2,59	0,162
	ALA _{Verum60}	2,39	2,55	2,69	2,32	2,79	2,55	0,158
	ALA _{Placebo0}	2,52	2,64	2,75	2,23	2,8	2,61	0,176
	ALA _{Placebo60}	2,56	2,66	2,74	2,42	2,77	2,64	0,114
Mg (mmol/l)	DLA _{Verum0}	0,74	0,78	0,90	0,69	0,95	0,81	0,088
	DLA _{Verum60}	0,75	0,82	0,93	0,7	0,98	0,83	0,094
	DLA _{Placebo0}	0,71	0,77	0,80	0,67	0,88	0,77	0,618
	DLA _{Placebo60}	0,71	0,74	0,86	0,67	0,91	0,78	0,085
	ALA _{Verum0}	0,72	0,78	0,83	0,65	0,87	0,77	0,070
	ALA _{Verum60}	0,72	0,77	0,79	0,62	0,81	0,75	0,062
	ALA _{Placebo0}	0,69	0,81	0,84	0,56	0,92	0,78	0,105
	ALA _{Placebo60}	0,7	0,74	0,86	0,59	0,95	0,76	0,108
Cl (mmol/l)	DLA _{Verum0}	110,1	112,4	115,4	106,5	121,8	112,8	4,20
	DLA _{Verum60}	109,8	112,8	116,0	105,9	123,8	113,4	5,25
	DLA _{Placebo0}	110,8	113,2	117,7	110	121,1	114,1	3,82
	DLA _{Placebo60}	111,7	115,9	118,9	109,6	120,6	115,3	3,94
	ALA _{Verum0}	112,8	115,8	117,1	109,7	118,3	115,1	2,73
	ALA _{Verum60}	111,7	115,2	117,3	97	119,1	113,4	6,37
	ALA _{Placebo0}	111,8	114,8	116,5	109,6	119,9	114,4	3,13
	ALA _{Placebo60}	113,9	115,3	118,8	110,6	121,4	116,1	3,41

Tab. 77: Zweifaktorielle Varianzanalyse der Hämatologie

Dargestellt sind die Ergebnisse der Hämatologie als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse	p-Wert von DLA	p- Wert von ALA
Leukozytenkonzentration		
Zeiteffekt	< 0,0005	0,028
Gruppeneffekt	0,688	0,026
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,477	0,157
Erythrozytenkonzentration		
Zeiteffekt	0,010	0,845
Gruppeneffekt	0,065	0,462
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,103	0,460
Hämoglobinkonzentration		
Zeiteffekt	0,008	0,552
Gruppeneffekt	0,225	0,159
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,134	0,691
Hämatokrit		
Zeiteffekt	0,008	0,672
Gruppeneffekt	0,073	0,113
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,101	0,530
Thrombozytenkonzentration		
Zeiteffekt	0,771	0,209
Gruppeneffekt	0,174	0,041
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,017	0,404

Tab. 78: Zweifaktorielle Varianzanalyse der klinische Chemie

Dargestellt sind die Ergebnisse der klinischen Chemie als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse	p-Wert von DLA	p-Wert von ALA
Harnstoffkonzentration		
Zeiteffekt	0,540	0,610
Gruppeneffekt	0,968	0,238
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,854	0,209
Kreatininkonzentration		
Zeiteffekt	0,856	0,324
Gruppeneffekt	0,420	0,221
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,392	0,560
Glukosekonzentration		
Zeiteffekt	0,229	0,089
Gruppeneffekt	0,417	0,019
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,706	0,174
Gesamteiweißkonzentration		
Zeiteffekt	0,334	0,013
Gruppeneffekt	0,430	0,011
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,077	0,156
Albuminkonzentration		
Zeiteffekt	0,239	0,035
Gruppeneffekt	0,623	0,002
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,214	0,230
Alanin-Amino-Transferase-Aktivität		
Zeiteffekt	0,051	0,208
Gruppeneffekt	0,371	0,923
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,039	0,329
Alkalische Phosphatase-Aktivität		
Zeiteffekt	0,228	0,011
Gruppeneffekt	0,134	0,061
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,694	0,348

Tab. 79: Zweifaktorielle Varianzanalyse der Elektrolyte

Dargestellt sind die Ergebnisse der Elektrolyte als Varianzanalyse mit Messwertwiederholung mit den Faktoren Zeit und Gruppe sowie den Wechselwirkungen zwischen der Zeit und den Gruppen für die neun Messzeitpunkte. Die Zeile *Zeiteffekt* beinhaltet bei einem $p < 0,05$ einen signifikant nicht konstanten Verlauf. Die Zeile *Wechselwirkungen* signalisiert bei $p < 0,05$ signifikanten Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen und damit einen nicht-parallelen Verlauf. Der *Gruppeneffekt* mit $p < 0,05$ kennzeichnet im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zweifaktorielle Varianzanalyse	p-Wert von DLA	p-Wert von ALA
Natriumionenkonzentration		
Zeiteffekt	0,791	1,000
Gruppeneffekt	0,429	0,292
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	1,000	0,094
Kaliumionenkonzentration		
Zeiteffekt	0,002	0,253
Gruppeneffekt	0,371	0,829
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,153	0,099
Kalziumionenkonzentration		
Zeiteffekt	0,005	0,843
Gruppeneffekt	0,485	0,382
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	1,000	0,275
Magnesiumionenkonzentration		
Zeiteffekt	0,090	0,253
Gruppeneffekt	0,208	0,724
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,410	0,806
Chloridionenkonzentration		
Zeiteffekt	0,595	0,154
Gruppeneffekt	0,402	0,512
Wechselwirkungen (Zeit*Gruppe)	0,150	0,993

Tab. 80: Statistische Auswertung der Hämatologie

Darstellung des t-Testes für unabhängige Stichproben für normalverteilte Daten für den Vergleich der Physostigmin-behandelten mit den -unbehandelten Tieren der einzelnen Anästhesieregime. Für nicht normal verteilte Daten wird der Mann-Whitney-Test herangezogen. Die Untersuchung auf Unterschiede zu den beiden Messzeitpunkten erfolgt für nicht normal verteilte Daten mit dem Wilcoxon-Test und für normalverteilte Daten mittels T-Test für gepaarte Stichproben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p liegt bei 0,05.

Parameter	Verum-Placebo (Gruppe)		0 Minuten-60 Minuten (Zeit)			
	DLA	ALA	DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
WBC ₀	0,926	0,100				
WBC ₆₀	0,781	0,697	0,010	0,004	0,004	0,711
RBC ₀	0,266	0,407				
RBC ₆₀	0,028	0,579	0,032	0,188	0,772	0,227
Hb ₀	0,509	0,200				
Hb ₆₀	0,104	0,143	0,034	0,115	0,915	0,244
Hkt ₀	0,239	0,130				
Hkt ₆₀	0,028	0,128	0,030	0,172	0,910	0,236
Thr ₀	0,109	0,046				
Thr ₆₀	0,271	0,109	0,064	0,232	0,119	0,768

Tab. 81: Statistische Auswertung der klinischen Chemie und Elektrolyte

Darstellung des t-Testes für unabhängige Stichproben für normalverteilte Daten für den Vergleich der Physostigmin-behandelten mit den -unbehandelten Tieren der einzelnen Anästhesieregime. Für nicht normal verteilte Daten wird der Mann-Whitney-Test herangezogen. Die Untersuchung auf Unterschiede zu den beiden Messzeitpunkten erfolgt für nicht normal verteilte Daten mit dem Wilcoxon-Test und für normalverteilte Daten mittels T-Test für gepaarte Stichproben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p liegt bei 0,05.

Parameter	Verum-Placebo (Gruppe)		0 Minuten-60 Minuten (Zeit)			
	DLA	ALA	DLA _{Verum}	DLA _{Placebo}	ALA _{Verum}	ALA _{Placebo}
Urea ₀	0,436	0,127				
Urea ₆₀	0,247	0,325	1,000	0,557	0,492	0,418
Crea ₀	0,239	0,255				
Crea ₆₀	0,868	0,182	0,551	0,418	0,145	0,791
Glu ₀	0,436	0,085				
Glu ₆₀	0,400	0,016	0,492	0,193	0,432	0,131
TP ₀	0,894	0,086				
TP ₆₀	0,204	0,001	0,108	0,477	0,042	0,194
Alb ₀	0,866	0,011				
Alb ₆₀	0,413	0,0005	0,169	0,951	0,060	0,385
Na ₀	0,476	0,855				
Na ₆₀	0,512	0,057	0,781	1,000	0,453	0,242
K ₀	0,467	0,564				
K ₆₀	0,644	0,330	0,219	0,004	0,516	0,262
Ca ₀	0,486	0,814				
Ca ₆₀	0,500	0,157	0,093	0,012	0,123	0,628
Mg ₀	0,267	0,825				
Mg ₆₀	0,188	0,672	0,094	0,520	0,123	0,620
Cl ₀	0,485	0,648				
Cl ₆₀	0,239	0,494	0,752	0,152	0,430	0,006
ALT ₀	0,241	0,734				
ALT ₆₀	0,543	0,645	0,094	0,916	0,271	0,399
AP ₀	0,123	0,093				
AP ₆₀	0,089	0,086	0,213	0,938	0,031	0,037

9.3 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Strukturformel des Physostigmins (OSMERS und SCHMIDT 1997)	5
Abb. 2: Darstellung der vier Untersuchungsgruppen	26
Abb. 3: Darstellung des Untersuchungsablaufes	29
Abb. 4: Narkose- und Operationszeit aller teilnehmenden Tiere	40
Abb. 5: Herzfrequenz der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	42
Abb. 6: Herzfrequenz der ALA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	43
Abb. 7: Systolischer Blutdruck der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	45
Abb. 8: Systolischer Blutdruck der ALA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	46
Abb. 9: Atemfrequenz der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	47
Abb. 10: Atemfrequenz der ALA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	48
Abb. 11: Innere Körpertemperatur der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	50
Abb. 12: Sedationsgrad der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	52
Abb. 13: Sedationsgrad der ALA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	53
Abb. 14: Schmerzgrad der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	55
Abb. 15: pH-Wert der DLA-Gruppen im zeitlichen Verlauf	58
Abb. 16: Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck im zeitlichen Verlauf (DLA-Gruppe)	60
Abb. 17: Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck im zeitlichen Verlauf (ALA-Gruppe)	61
Abb. 18: Arterieller Sauerstoff-Partialdruck im zeitlichen Verlauf (DLA-Gruppe)	62
Abb. 19: Hämatokrit in der DLA-Gruppe zu beiden Messzeitpunkten	66
Abb. 20: Gesamteiweißkonzentration der ALA-Gruppe zu beiden Messzeitpunkten	69
Abb. 21: Leukozytenkonzentration	88
Abb. 22: Diastolischer Blutdruck der ALA-Gruppen über die Zeit	168
Abb. 23: Innere Körpertemperatur der ALA-Gruppen über die Zeit	168
Abb. 24: pH-Wert der ALA-Gruppen über die Zeit	169

9.4 Anhang der Abbildungen

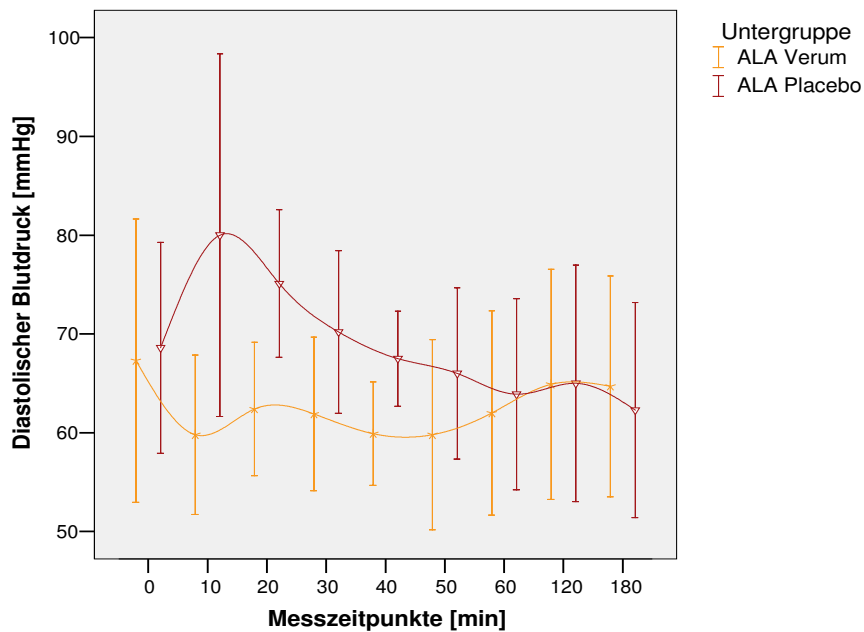


Abb. 22: Diastolischer Blutdruck der ALA-Gruppen über die Zeit

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit des diastolischen Blutdruckes [mmHg] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

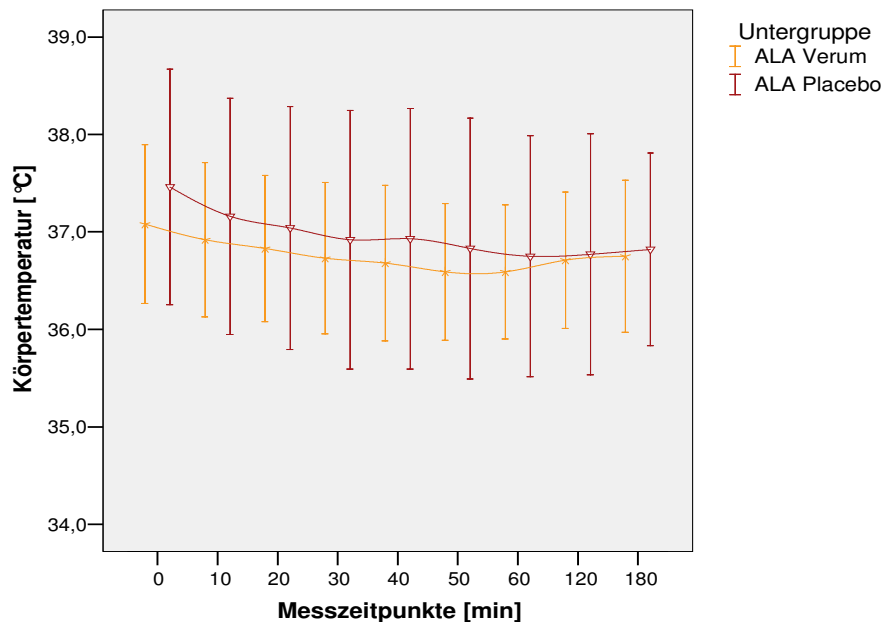


Abb. 23: Innere Körpertemperatur der ALA-Gruppen über die Zeit

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit der Körpertemperatur [°C] als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

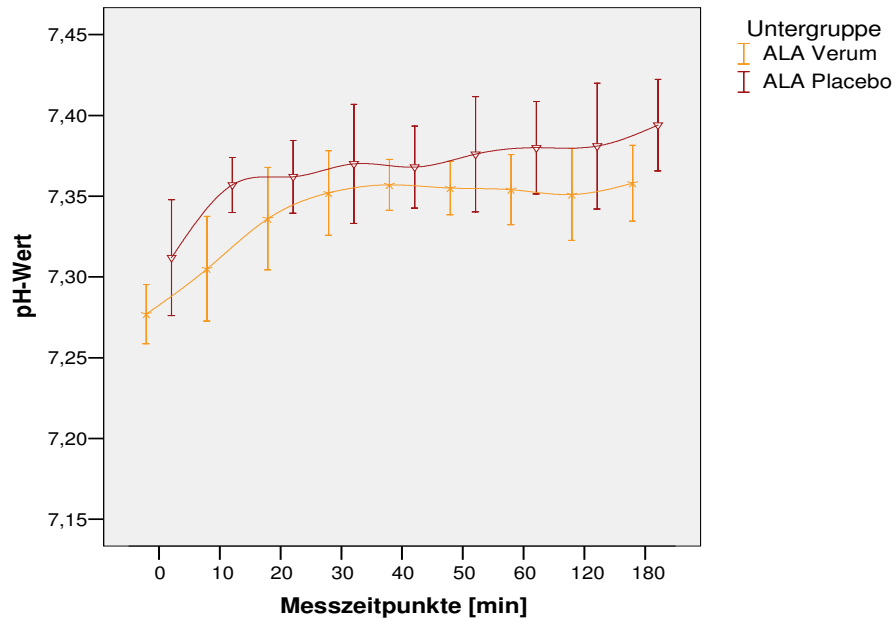


Abb. 24: pH-Wert der ALA-Gruppen über die Zeit

Dargestellt ist der Verlauf über die Zeit des pH-Wertes als Mittelwert und Standardabweichung für die Physostigmin-behandelten (orange) und –unbehandelten Tiere (braun) in der Acepromazin-Levomethadon-Anästhesie (n=20).

Danksagung

Frau Prof. Dr. Michaele Alef gilt besonderer Dank für die Überlassung des Themas sowie die hervorragende fachliche Betreuung dieser Dissertation. Weiterhin möchte ich mich für die besondere anästhesiologische Ausbildung und Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Professor Dr. Gerhard U. Oechtering sei für die freundliche Aufnahme in der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig und die Unterstützung dieser Arbeit sowie der interessanten Zusammenarbeit während meiner Anästhesiezeit gedankt.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei der Firma Dr. F. Köhler Chemie GmbH für die Überlassung der verblindeten Ampullen Verum und Placebo sowie nach Abschluss der praktischen Untersuchungen die Übergabe der Randomisierungsliste bedanken.

Vielfachen Dank möchte ich dem gesamten Laborteam der Klinik für Kleintiere insbesondere Frau Goette für die Vorbereitung, Begleitung und Bearbeitung meiner Blutproben aussprechen. Natürlich gilt mein Dank auch dem Team des Zentrallabors der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig.

Meinen Kollegen sei ein großer Dank für die Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung meiner praktischen Untersuchungen ausgesprochen.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Arbeit danke ich besonders Herrn Dr. Schuster vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig sowie Herrn Reitze von der Firma MoReData.

Nicht zuletzt möchte ich Frau Mittmann und ihrer Kollegin in der Bibliothek des Herzzentrums der Universität Leipzig für die professionelle Hilfe bei der Literatursuche danken.

Nicht vergessen möchte ich meine Familie, insbesondere meine Eltern für ihre Kraft und Unterstützung in den letzten Jahren und vor allem bei dieser Arbeit.